Construção de conhecimento no curso da pandemia de COVID-19:
aspectos biomédicos, clínico-assistenciais, epidemiológicos e sociais
volume 1
Aspectos biológicos do SARS-CoV-2 e da COVID-19
Manoel Barral-Netto
Maurício L. Barreto
Elzo Pereira Pinto Junior
Erika Aragão
(Organizadores)
EDUFBA

Construção de conhecimento no curso da pandemia de COVID-19:

aspectos biomédicos, clínico-assistenciais, epidemiológicos e sociais

Manoel Barral-Netto
Maurício L. Barreto
Elzo Pereira Pinto Junior
Erika Aragão
(Organizadores)

Construção de conhecimento no curso da pandemia de COVID-19:

aspectos biomédicos, clínico-assistenciais, epidemiológicos e sociais

volume 1
Aspectos biológicos do SARS-CoV-2 e da COVID-19

Salvador
EDUFBA
2020

Grafia atualizada conforme o Acordo Ortográfico da Língua Portuguesa de 1990, em vigor no Brasil desde 2009.

Capa e Projeto Gráfico
Edson Nascimento Sales

Revisão
Cristovão Mascarenhas

Normalização
Sandra Batista

Imagem de abertura de capítulo
Freepik.com

Sistema de Bibliotecas - UFBA

Construção de conhecimento no curso da pandemia de COVID-19 : aspectos biomédicos, clínico-assistenciais, epidemiológicos e sociais – Salvador : EDUFBA, 2020.
v. : il., color.

Conteúdo: v. 1 Aspectos biológicos do SARS-CoV-2 e da COVID19 / organizadores, Manoel Barral-Netto... [et al]. - v. 2 Aspectos assistenciais, epidemiológicos e sociais / Maurício L Barreto... [et al].

ISBN: 978-65-5630-044-3 (v. 1)
ISBN: 978-65-5630-075-7 (v. 2)

1. COVID-19 (Disease) - aspectos imunológicos. 2. Imunologia. 3. Infecção por coronavirus. 4. Doenças transmissíveis – Epidemiologia. 5. Vírus. 6. Viroses. 7. Infectologia. 8. Pandemia. I. Barral-Netto, Manoel. II. Barreto, Maurício L. III. Aspectos biológicos do SARS-CoV-2 e da COVID19. IV. Aspectos assistenciais, epidemiológicos e sociais.

CDD – 571.96

Elaborada por Jamilli Quaresma
CRB-5: BA-001608/O

Editora filiada à

Editora da UFBA
Rua Barão de Jeremoabo
s/n – Campus de Ondina
40170-115 – Salvador – Bahia
Tel.: +55 71 3283-6164
www.edufba.ufba.br
edufba@ufba.br

Sumário

Apresentação

Cap. 1 **Diversidade dos coronavírus, origem e evolução do SARS-CoV-2**
Tiago Gräf

Cap. 2 **SARS-CoV-2: origem, estrutura, morfogênese e transmissão**
Alessandra Abel Borges
Andreia A. Suzukawa
Camila Zanluca
Claudia N. Duarte dos Santos

Cap. 3 **Aspectos genéticos da patogênese e suscetibilidade à COVID-19**
Samuel Goldenberg

Cap. 4 **Resposta imune humoral na COVID-19**
Pablo Rafael S. Oliveira
Natália Machado Tavares

Cap. 5 **Imunopatogênese da COVID-19**
Théo de Araújo Santos
Natalia Machado Tavares
José Mengel

Cap. 6 **Alterações da coagulação na COVID-19**
Patrícia Lima Junqueira
Ana Carla Gois Franco
Marilda de Souza Gonçalves
Isa Menezes Lyra

Cap. 7 **COVID-19 na mulher**
Sofia Andrade de Oliveira

Cap. 8 **Testes diagnósticos na COVID-19**
Viviane Boaventura
Thiago Cerqueira-Silva
Luciane Amorim Santos
Marilia Santini Oliveira
Ricardo Khouri
Aldina Barral
Manoel Barral-Netto

Cap. 9 **Vacinas contra a infecção pelo SARS-CoV-2**
Thiago Cerqueira-Silva
Ana Beatriz M. D. G. de Andrade
Manoel Barral-Netto
Viviane Boaventura

Cap. 10 **Aspectos clínicos e terapêuticos da COVID-19**
Maria Fernanda Rios Grassi
Agostino Strina
Ceuci de Lima Xavier Nunes
Karine de Almeida Araújo Ramos
Sérgio Fernandes de Oliveira Jezler
Luis Fernando S. Castro-de-Araujo
Miguel Andino Depallens
Marinho Marques da Silva Neto
Geraldo Gileno de Sá Oliveira
Luana Leandro Gois
Mauricio L. Barreto
Maria Glória Teixeira

Cap. 11 **Fisioterapia e COVID-19: das repercussões sistêmicas aos desafios para oferta de reabilitação**
Helena Fraga-Maia
Elen Beatriz Pinto
Ítalo Ricardo Santos Aleluia
Luciana Limoeiro Ricarte Cavalcante
Rhaine Borges Santos Pedreira
Thelso de Jesus Silva
Thiago Santos de Souza
Juliana Martins Pinto
Elzo Pereira Pinto Junior

Apresentação

A pandemia de COVID-19 tem trazido grandes desafios para a humanidade, exigindo um conjunto de esforços sanitários, científicos, econômicos, sociais e políticos para o seu enfrentamento.

No campo científico, a produção de conhecimentos sobre os diversos aspectos da COVID-19 e o seu agente causal, o vírus SARS-CoV-2 tem sido intensa e marcada pelo grande volume de publicações, dos mais variados tipos. A velocidade de disseminação do vírus e o grande número de casos e óbitos ocorridos colocaram as temáticas relacionadas a essa pandemia como elementos centrais da agenda da comunidade internacional de pesquisa, incluindo a do nosso país; apesar das notórias dificuldades por que passa a comunidade científica nacional.

Pesquisadores, profissionais de saúde e autoridades sanitárias se organizaram sob a forma de redes de colaboração para tentar entender e dar respostas rápidas aos desafios impostos pela pandemia. Nesse contexto, um conjunto de pesquisadores e profissionais do Centro de Integração de Dados e Conhecimentos para a Saúde (Cidacs) do Instituto Gonçalo Moniz da Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) da Bahia e da Universidade Federal da Bahia (UFBA), com colaboradores de outras instituições nacionais

e internacionais se reuniram para formar a Rede CoVida: Ciência, Informação e Solidariedade.

A Rede CoVida é um projeto multidisciplinar de colaboração científica composto por pesquisadores e profissionais de diversas áreas do conhecimento focada na pandemia da COVID-19. A rede inclui epidemiologistas, sanitaristas, matemáticos, estatísticos, físicos, cientistas da computação, bioinformatas, economistas, comunicólogos, entre outros, e tem o objetivo de compreender a epidemia e seus efeitos, além de fornecer evidências que contribuam para seu controle.

As atividades desenvolvidas no âmbito da Rede CoVida envolvem o monitoramento da pandemia, com previsões periódicas de sua evolução no Brasil, incluindo a construção de modelos matemáticos para traçar cenários sobre o comportamento da pandemia; a síntese de evidências científicas e a divulgação dessas evidências entre agentes públicos, profissionais e o público, em geral

A síntese de evidências científicas é um dos eixos centrais na atuação da Rede CoVida e este *e-book* é um dos seus principais produtos. O seu objetivo é de sistematizar sob a forma de textos acadêmicos o conjunto de conhecimentos produzidos sobre os aspectos biomédicos, clínico-assistenciais, epidemiológicos e sociais da COVID-19. Este *e-book* é fruto de continuadas reflexões e debates dos pesquisadores e profissionais que compõe a Rede CoVida sobre as mais variadas questões que permeiam a pandemia de COVID-19 em toda a sua complexidade. Tem o propósito de servir como um material didático de referência para estudantes, professores, pesquisadores saúde e todos aqueles interessados em conhecer sobre este inusitado evento.

O *e-book* intitulado *Construção de conhecimento no curso da pandemia de COVID-19: aspectos biomédicos, clínico-assistenciais, epidemiológicos e sociais* está organizado inteiramente em formato digital, em dois volumes. O primeiro volume foca nos aspectos

biológicos do SARS-CoV-2 e da COVID-19, enquanto o segundo volume abordará temas relacionados à assistência à saúde, epidemiologia e questões sociais relacionadas à pandemia. Dado que a pandemia continua a desdobrar-se e os conhecimentos a ela relacionadas seguem crescendo exponencialmente, a ideia dos organizadores é de que este *e-book* seja flexível e em permanente construção, permitindo a continuada inclusão de novos capítulos, bem como a atualização dos existentes. Muitos temas importantes, como os resultados dos testes de eficácia das vacinas, as estratégias de imunização da população, os efeitos a longo prazo da infecção e o que esperar de novas ondas de contágio, entre outros, ainda não estão claramente estabelecidos na literatura e exigirão futuras reflexões dos nossos autores. Outra ideia é que os capítulos existentes possam vir a ser continuamente atualizados, à medida em que novos conhecimentos emergem.

O primeiro volume tem como objetivo discutir os aspectos biológicos do SARS-CoV-2 e da COVID-19. Nesse sentido, os tópicos a serem abordados serão relacionados à diversidade, origem e evolução do vírus SARS-CoV-2 (Capítulo 1), à sua estrutura e mecanismos de transmissão (Capítulo 2), aspectos genéticos (Capítulo 3), resposta humoral (Capítulo 4) e imunopatogênese (Capítulo 5). Além dessas questões, serão abordadas ainda as alterações da coagulação na COVID-19 (Capítulo 6), peculiaridades da COVID-19 nas mulheres (Capítulo 7), testes diagnósticos (Capítulo 8) e vacinas (Capítulo 9). Por fim, o volume 1 ainda apresentará aspectos da Clínica e Terapêutica da COVID-19 (Capítulo 10) e uma discussão sobre Fisioterapia e COVID-19 (Capítulo 11), que inclui os desafios para oferta de reabilitação.

Os organizadores

Cap. 1

Diversidade dos coronavírus, origem e evolução do SARS-CoV-2

Tiago Gräf[1]

1 Doutor pela Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC) e, atualmente, é pesquisador em saúde pública no Instituto Gonçalo Moniz da Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz). Suas principais linhas de pesquisa são na área de evolução e epidemiologia molecular de vírus.

GRÄF, T. Diversidade dos coronavírus, origem e evolução do SARS-COV-2. *In*: BARRAL-NETTO, M.; BARRETO, M. L.; PINTO JUNIOR, E. P.; ARAGÃO, E. (org.). *Construção de conhecimento no curso da pandemia de COVID-19*: aspectos biomédicos, clínico-assistenciais, epidemiológicos e sociais. Salvador: Edufba, 2020. v. 1. DOI: https://doi.org/10.9771/9786556300443.001.

A diversidade natural dos coronavírus e os eventos de transmissão zoonótica

Os coronavírus compõem a família mais diversa dentro da ordem *Nidovirales*. Quarenta e seis espécies já foram descritas pelo Comitê Internacional de Taxonomia de Vírus (ICTV)[2] e estima-se que, apenas em morcegos, existam mais de 3 mil espécies de coronavírus. (ANTHONY et al., 2017) A ocorrência dos coronavírus entre animais de importância veterinária já é estudada desde o final da década de 1930 e muitas das espécies descritas são altamente patogênicas, como o Vírus da Bronquite Infecciosa (IBV)[3] em aves e o Vírus da Diarreia Epidêmica dos suínos (PEDV), ambos causadores de perdas anuais no setor agropecuário. (COLVERO et al., 2015; SCHULZ; TONSOR, 2015) Entre humanos, o primeiro isolado de coronavírus ocorreu na década de 1960 e durante muito tempo eles foram associados apenas a quadros gripais leves. (HAMRE; PROCKNOW, 1966) Foi apenas após o surgimento da SARS, em 2002, que os coronavírus entraram para a lista de potenciais ameaças à saúde humana mundial.

2 Ver: https://talk.ictvonline.org/taxonomy/.

3 Em alguns casos, ao longo deste texto, as siglas serão grafadas respeitando o ordenamento de disposição das palavras de seu idioma de origem – o inglês.

Os coronavírus são divididos em duas subfamílias – *Letovirinae* e *Orthocoronavirinae* –, sendo esta última dividida em quatro gêneros: *Alfacoronavirus*, *Betacoronavirus*, *Gammacoronavirus* e *Deltacoronavirus*. (ICTV) *Alfacoronavírus* e *Betacoronavírus* infectam apenas mamíferos, enquanto *Gammacoronavírus* e *Deltacoronavírus* são encontrados principalmente em aves, embora alguns também infectem mamíferos. A organização gênica dos diferentes gêneros de coronavírus pode variar bastante, principalmente na região contendo os genes das proteínas acessórias que possuem também funções hospedeiro-específicas. (CUI; LI; SHI, 2019) Em humanos, *Alfacoronavírus* e *Betacoronavírus* geralmente causam doenças respiratórias, enquanto, em animais, uma patologia gastrointestinal é mais comum.

Existem seis espécies de coronavírus identificadas como infecciosas ao ser humano, quatro delas pertencem ao gênero *Betacoronavírus* e duas ao gênero *Alfacoronavírus*. O SARS-CoV-2 é a segunda estirpe dentro da espécie *Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus* (GORBALENYA et al., 2020) a causar uma epidemia humana e, assim como os outros Coronavírus Humanos (HCoV), ele provavelmente teve origem de transmissão de um animal reservatório – evento conhecido como transmissão zoonótica. Após o SARS-CoV,[4] surgido no final de 2002 e considerado erradicado em meados de 2003 (POON et al., 2004), o MERS-CoV – coronavírus causador da síndrome respiratória do Oriente Médio – emergiu em humanos em 2012. (ZAKI et al., 2012) Com uma taxa de mortalidade de cerca de 35% dos infectados, esse vírus tem causado pequenos surtos todos os anos, principalmente na península arábica, levando a uma soma atual de 2442 casos confirmados até meados de 2019. (DONNELLY et al., 2019) Dromedários

4 Ver capítulo 2 "SARS-CoV-2: origem, estrutura, morfogênese e transmissão" deste livro.

são reservatórios naturais para o MERS-CoV – a soroprevalência varia de 70% a 100% (MÜLLER et al., 2014; REUSKEN et al., 2014) – e a maioria dos casos humanos ocorre em indivíduos que tiveram contato direto com dromedários ou produtos derivados desses animais. (CONZADE et al., 2018) Análises evolutivas de genomas do MERS-CoV sugerem que os surtos são principalmente causados por novas introduções a partir do reservatório animal e que a transmissão entre humanos é reduzida – com consequente taxa reprodutiva < 1. (COTTEN et al., 2013) Embora os dromedários sejam considerados os reservatórios primários para a transmissão ao ser humano, há fortes evidências que os morcegos sejam o reservatório ancestral do MERS-CoV e tenham transmitido o vírus aos dromedários há mais de 40 anos, uma vez que soroinquéritos encontraram anticorpos contra o MERS-CoV em amostras de camelídeos do início da década de 1980. (MÜLLER et al., 2014)

Além dos altamente patogênicos SARS-CoV, SARS-CoV-2 e MERS-CoV, os seres humanos também são acometidos por outros quatro coronavírus causadores de síndromes gripais leves: HCoV-OC43, HCoV-NL63, HCoV-HKU1 e HCoV-229E. (CUI; LI; SHI, 2019) Estudos filogenéticos desses HCoVs indicam que todos os quatro são resultados de uma transmissão zoonótica, com alguns deles envolvendo espécies de morcegos. O HCoV-NL63, por exemplo, só foi descoberto em 2004, após o grande interesse nos coronavírus despertado pelo surgimento da SARS. (VAN DER HOEK et al., 2004) Desde então, observou-se que ele é um dos mais comuns agentes etiológicos de resfriados, com uma sazonalidade anual e disperso pelo mundo todo. (ABDUL-RASOOL et al., 2010) Estima-se que este HCoV circule na população humana há centenas de anos e possua um ancestral comum com coronavírus de morcegos, que pode ter existido há mais de 500 anos. (HUYNH et al., 2012) O papel de um hospedeiro intermediário na história evolutiva do HCoV-NL63 é provável, porém, ainda desconhecido.

O HCoV-229E também possui uma história evolutiva interessante e que exemplifica a capacidade de adaptação dos coronavírus a novos hospedeiros. Esse HCoV foi isolado e identificado em meados da década de 1960, a partir de pessoas com sintomas respiratórios nos Estados Unidos. (HAMRE; PROCKNOW, 1966) Apenas nos anos 2000 é que alguns vírus semelhantes ao HCoV-229E foram encontrados em morcegos africanos e em alpacas americanas mantidas em cativeiro. Análises evolutivas apontaram a alpaca como hospedeiro intermediário em uma história de transmissão envolvendo vários eventos de recombinação entre os vírus dos três hospedeiros. (CORMAN et al., 2015; CROSSLEY et al., 2012) A questão das alpacas americanas dificilmente terem entrado em contato com morcegos africanos foi resolvida por um estudo que encontrou vírus relacionados ao HCoV-229E em vários camelídeos africanos – dromedários e camelos –, que mostraram-se filogeneticamente muito próximos ao vírus isolado das alpacas. (CORMAN et al., 2016) A explicação mais plausível é que as alpacas tenham entrado em contato com camelídeos africanos compartilhando o mesmo cativeiro – em um zoológico por exemplo – e foram apenas hospedeiras acidentais. O provável animal reservatório e transmissor para o ser humano é o camelo ou dromedário.

Como podemos observar, eventos de transmissão zoonótica são comuns nos coronavírus. Entretanto, os mecanismos que permitem a essa família ter grande plasticidade de adaptação a novos hospedeiros ainda não são bem entendidos, mas provavelmente a alta taxa de recombinação viral – podendo chegar a 25% de todo o genoma – facilita a transposição da barreira entre as espécies. (BANERJEE et al., 2019) Como abordado no capítulo “SARS-CoV-2: origem, estrutura, morfogênese e transmissão” deste livro, morcegos são hospedeiros ideais para coronavírus e possuem organismos permissivos à replicação viral. Um estudo avaliando

a diversidade global de coronavírus testou quase 20 mil amostras de animais e humanos e encontrou: i) alta taxa de positividade em morcegos; ii) correlação entre a taxa de diversidade genética dos coronavírus e a taxa de diversidade de espécies de morcegos presentes na região estudada; iii) maior frequência de eventos de transmissão entre espécies distantes – pertencentes a gêneros ou famílias diferentes – na Ásia e África. (ANTHONY et al., 2017) Tais achados reforçam o papel dos morcegos na evolução de coronavírus, similarmente ao que ocorre com porcos e aves para o vírus influenza, e destaca as regiões de maior risco para o surgimento de viroses emergentes. Importante lembrar que fatores antropogênicos, e não apenas a capacidade do vírus de adaptar-se a novos hospedeiros, são também determinantes na emergência de novas zoonoses. (JONES et al., 2008; KARESH et al., 2012)

A origem do SARS-CoV-2

Apesar do SARS-CoV e SARS-CoV-2 pertencerem à mesma espécie dentro do gênero *Betacoronavirus* (GORBALENYA et al., 2020), eles possuem uma identidade de nucleotídeos em seu genoma de apenas 79,5%. (ZHOU, P. et al., 2020) Um grande número de coronavírus relacionados à espécie *Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus* já foi identificado em morcegos e todos eles são evolutivamente próximos, pertencendo a um grupo taxonômico chamado sarbecovírus. Entre esses, o mais similar ao genoma do SARS-CoV-2 é chamado RaTG13 e foi isolado de morcegos na província chinesa de Yunnan, possuindo 94,6% de identidade. (ZHOU, P. et al., 2020) Ainda que muito distante para ser considerado a origem direta do SARS-CoV-2, essa foi a primeira evidência apontando para uma origem enzoótica e redesenhou o mesmo cenário da emergência do SARS-CoV em 2002, quando o contato próximo

entre humanos e animais exóticos em um mercado tradicional chinês promoveu a transmissão entre espécies. (POON et al., 2004)

Um candidato a hospedeiro intermediário entre morcegos e humanos na história evolutiva do SARS-CoV-2 surgiu de estudos que investigaram a presença de coronavírus em pangolins (LAM et al., 2020; XIAO et al., 2020; ZHANG; WU; ZHANG, 2020), um mamífero da ordem *Pholidota* ilegalmente vendido nos mercados chineses para uso na gastronomia e medicina tradicional. Análises filogenéticas dos genomas de coronavírus encontrados em pangolins mostraram uma grande proximidade com o SARS-CoV-2, entretanto com uma identidade ainda menor que o RaTG13, variando entre 85,5% e 92,4%. (LAM et al., 2020) Uma análise detalhada dos aminoácidos da região *Receptor-Binding Domain* (RBD) da proteína S, responsável pela ligação do vírus ao receptor ACE2 celular, mostrou que o coronavírus de pangolins possui 97,4% de similaridade com o SARS-CoV-2, enquanto o RaTG13 possui apenas 89,2% nessa região. Além disso, os seis resíduos de aminoácidos do RBD do SARS-CoV-2 identificados como responsáveis pela grande afinidade do vírus ao ACE2 humano estão presentes no coronavírus de pangolim, enquanto apenas um deles está presente no genoma do RaTG13. (ANDERSEN et al., 2020) Essa observação é consistente com a similaridade dos receptores ACE2, que é maior entre ser humano e pangolim, do que entre ser humano e morcego.

A relação evolutiva entre SARS-CoV-2 com os coronavírus de pangolins e morcegos levanta a hipótese de um possível evento de recombinação, em que a região RBD poderia ter uma origem distinta do resto do genoma. De fato, eventos de recombinação são frequentes entre os coronavírus (BANERJEE et al., 2019) e a história evolutiva dos sarbecovírus é marcada por várias dessas trocas de material genético. (BONI et al., 2020) Entretanto, até o momento da redação deste capítulo, estudos não encontraram sinais de recombinação recente entre o SARS-CoV-2 e os vírus

mais proximamente correlacionados (exemplo: RaTG13 e coronavírus de pangolins).

A última e talvez mais intrigante parte desse quebra-cabeça genético está relacionada a quatro aminoácidos presentes na região de ligação das subunidades S1/S2 da proteína S do SARS-CoV-2. A inserção dos aminoácidos prolina, arginina, arginina, alanina forma um Sítio de Clivagem Polibásico com uma arginina adjacente no genoma do SARS-CoV-2 e é alvo da protease celular furina. A pré-clivagem no sítio S1/S2 catalisado pela furina promove a difusão do vírus através da fusão celular e é necessária para uma efetiva entrada do vírus em células pulmonares. (HOFFMANN; KLEINE-WEBER; PÖHLMANN, 2020) A aquisição – através de mutações – de um sítio de clivagem polibásico na hemaglutinina do vírus da influenza aviária é um importante fator de virulência, promovendo a disseminação sistêmica do vírus no hospedeiro e levando a taxas de mortalidades de mais de 75%. (LUCZO et al., 2015) Em coronavírus, esse mecanismo está também presente no MERS-CoV, HCoV-OC43 e HCoV-HKU1, mas não havia ainda sido descrito entre os sarbecovírus, ou seja, nem o RaTG13 e nem o coronavírus de pangolins possuem um sítio de clivagem polibásico.

As características únicas do SARS-CoV-2, como a alta afinidade pelo ACE2 – maior inclusive que o SARS-CoV – e a presença de sítios de clivagem polibásico – com potencial aumento da sua virulência – geraram uma grande discussão sobre uma possível origem artificial do vírus. Essa hipótese considera que o vírus possa ter escapado de um laboratório no qual experimentos com passagens celulares ou infecção em modelos animais teria selecionado uma cepa com as características atuais. (ANDERSEN et al., 2020) Casos de cientistas se infectando acidentalmente com vírus em laboratórios já ocorreram em outras ocasiões (LIM et al., 2004), e experimentos que promovem aumento de virulência ou

adaptação a novas células hospedeiras são rotineiros em vários laboratórios do mundo. Entretanto, até o momento, nenhuma evidência científica em favor da origem artificial do vírus foi encontrada, enquanto um corpo crescente de estudos tem mostrado que um evento de transmissão zoonótica é o cenário mais plausível para a origem do SARS-CoV-2.

O mais recente deles, ao explorar a diversidade de coronavírus em morcegos, encontrou um exemplar do grupo dos sarbecovírus – nomeado RmYN02 – que possui a maior similaridade com o SARS-CoV-2 na região da ORF1ab e também possui inserções de aminoácidos no sítio S1/S2 da proteína S. (ZHOU, H. et al., 2020) Apesar de, no caso do RmYN02, essas inserções não formarem um sítio de clivagem polibásico, esse genoma é uma evidência da ocorrência natural de inserções nessa região do genoma dos coronavírus. Importante ressaltar que poucos vírus similares ao SARS-CoV-2 foram identificados e novos estudos explorando a diversidade viral em animais poderão revelar um "parente" mais próximo. De fato, estimativas apontam que o ancestral comum entre SARS-CoV-2 e RaTG13 data de 40 a 70 anos atrás (BONI et al., 2020), evidenciando que uma grande parte da história evolutiva só poderá ser revelada se novos coronavírus forem encontrados.

Vigilância genômica do SARS-CoV-2

Embebido no genoma dos seres vivos está toda a informação acumulada ao longo de sua evolução. A partir do estudo das sequências de DNA e RNA, pode-se reconstruir o passado de qualquer organismo para entender sua origem com base nas semelhanças entre seu genoma e o de outras espécies. Na seção anterior, foi discutido como a busca por vírus similares na natureza, especialmente entre morcegos, pode revelar o caminho percorrido pelo SARS-CoV-2 até chegar aos seres humanos. Entretanto, a mesma abordagem

utilizada para se entender a origem desse vírus pode ser aplicada no monitoramento da disseminação entre os seres humanos, o que é conhecido como vigilância (ou epidemiologia) genômica.

Essa forma de estudar a disseminação de epidemias só é possível para organismos com altas taxas de mutação, ou seja, cujos genomas acumulam mudanças rapidamente, em uma taxa mais veloz que o curso de duração do surto epidêmico. (CAMPBELL et al., 2018) Devido a fatores como a baixa fidelidade das enzimas replicadoras de RNA, os vírus de RNA apresentam altas taxas de mutação por ciclo replicativo. Um vírus mutante pode então ser transmitido a um novo hospedeiro e assim sucessivamente, gerando a fixação dessa mutação na população e permitindo que a rota de disseminação seja rastreável. A frequência com que mutações são fixadas na população se chama "taxa de substituição" – às vezes também chamada de "taxa evolutiva" – e muitos vírus de RNA possuem taxas próximas a 1×10^{-3} substituições por sítio por ano. Considerando que muitos vírus de RNA possuem genomas de aproximadamente 10 mil nucleotídeos, em um ano, se acumulariam 10 novas substituições. (DUFFY; SHACKELTON; HOLMES, 2008)

Com o advento de novas tecnologias de sequenciamento e a consequente diminuição dos custos dessas técnicas, estudos em vigilância genômica têm sido capazes de explorar a diversidade genética de vírus epidêmicos em grandes grupos amostrais. Isso foi feito de forma muito eficaz para epidemias de Ebola entre 2014 e 2015 no oeste de África (DUDAS et al., 2017) e de Zika nas Américas em 2015 e 2016 (FARIA et al., 2017), revelando, em um curto período de tempo, questões cruciais de dispersão da epidemia. A pandemia de COVID-19, por sua vez, tem mobilizado laboratórios do mundo inteiro para o monitoramento em tempo real das formas genéticas do SARS-CoV-2, gerando genomas em uma velocidade e quantidade sem precedentes na história da saúde pública. O primeiro genoma de SARS-CoV-2 foi publicado

em 5 de janeiro de 2020 (WU et al., 2020), apenas cinco dias após a Organização Mundial da Saúde (OMS) ser notificada sobre o surto de pneumonia de etiologia desconhecida na cidade de Wuhan na China. Desde então, mais de 35 mil genomas do vírus foram depositados em bancos de dados públicos, informando sobre a epidemia em quase 100 países diferentes e disponíveis para serem analisados por grupos de pesquisa do mundo inteiro.

Com essa grande quantidade de dados genéticos do SARS-CoV-2, estudos estimaram uma taxa de substituição média de 1×10^{-3} substituições/sítio/ano, concordando com o que já era conhecido sobre outros coronavírus, como o MERS-CoV e SARS-CoV, e dentro do esperado para um vírus de RNA. (DUCHENE et al., 2020; TAIAROA et al., 2020) Com a taxa de substituição definida, foi possível então estimar que o início da pandemia ocorreu por volta do final de novembro de 2019, na China, e que o vírus teria circulado sem ser notado por aproximadamente um mês.

Mesmo com uma das mais rápidas taxas evolutivas da natureza, é necessário tempo para que se acumulem mudanças nos genomas dos vírus de RNA. Em surtos epidêmicos de origem recente e rápida dispersão, há pouca diversidade genética acumulada, o que significa pouca informação para aplicação de métodos filogenéticos. Em outras palavras, o início de uma epidemia pode ser marcado por taxas de transmissão mais rápidas que as taxas evolutivas e genomas virais idênticos são observados em diversos indivíduos. Esse tem sido um dos obstáculos para a vigilância genômica do SARS-CoV-2 e, portanto, muita cautela é necessária ao se tentar reconstruir rotas de dispersão apenas pela interpretação de árvores filogenéticas. (VILLABONA-ARENAS; HANAGE; TULLY, et al., 2020) Dados epidemiológicos, como a distribuição temporal do número de casos, ou dados do paciente, como histórico de viagens, devem ser analisados em conjunto aos dados genéticos.

Tendo em mente essas limitações, grupos de pesquisa de diversos países têm buscado entender a história de transmissão local do SARS-CoV-2. Lu e colaboradores (2020) investigaram a epidemia em Guangdong e observaram que as redes de transmissão local eram resultado de introduções com origem em outras províncias chinesas. A duração dessas redes de transmissão locais foi curta, evidenciado a eficácia das medidas de contenção. Em Nova Iorque, por outro lado, as restrições de viagens impostas não foram suficientes para conter os múltiplos eventos de importação de linhagens virais vindos principalmente da Europa. (GONZALEZ-REICHE et al., 2020) O estudo também mostrou que casos sintomáticos diagnosticados logo após a chegada na cidade não geraram infecções secundárias, ressaltando a importância das medidas de quarentena. Por fim, Worobey e demais autores (2020) investigaram a disseminação inicial na Europa e no estado de Washington nos Estados Unidos da América (EUA), refutando observações de estudos prévios que ligavam a ignição da transmissão comunitária a dois casos pontuais de viajantes vindos da China. Assim como ocorreu em Nova Iorque, múltiplas introduções não detectadas foram responsáveis pelo início da epidemia nessas localidades e os casos de importação detectados foram contidos e não colaboraram efetivamente com a transmissão local. Os autores ainda reforçam a importância de se interpretar as árvores filogenéticas do SARS-CoV-2 com máxima cautela, uma vez que genomas idênticos são encontrados em diferentes indivíduos e localidades.

O estudo de genomas de vírus epidêmicos através de métodos filogenéticos tem ganhado importância nos últimos anos, levando até a denominações de novas áreas do conhecimento, como é o caso da vigilância/epidemiologia genômica. Nesse sentido, uma grande quantidade de dados genéticos tem sido gerada para o SARS-CoV-2, mas a urgência de se obter respostas pode levar

a conclusões precipitadas. (MACLEAN et al., 2020) Por exemplo, o surgimento de novos tipos virais, com maior potencial patogênico ou de transmissibilidade, não pode ser estimado apenas com base no surgimento de mutações e aumento de sua frequência na população. Em uma epidemia, disseminando-se rapidamente por uma população sem exposição prévia e de alta mobilidade, novas variantes podem ser introduzidas a qualquer momento e o aumento da sua frequência é estocástico. Dessa forma, estudos que visem medir o impacto biológico de novas mutações devem ser complementados com análises de dados clínicos, ensaios *in vitro* e/ou modelagens *in silico*. Até a data de redação deste capítulo, linhagens do SARS-CoV-2 haviam sido definidas apenas com intuito de classificação e organização da diversidade genética do vírus (RAMBAUT et al., 2020) e nenhuma evidência de diversificação para novos fenótipos havia sido apresentada. Dessa forma, o impacto funcional de mutações e a ação da seleção positiva são temas a serem elucidados por estudos futuros.

Referências

ABDUL-RASOOL, S.; FIELDING, B. C. Understanding Human Coronavirus HCoV-NL63. *The Open Virology Journal*, [Sharjah], v. 4, p. 76-84, May 2010. DOI: 10.2174/1874357901004010076. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20700397. Acesso em: 30 maio 2020.

ANDERSEN, K. G. *et al.* The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nature Medicine*, New York, v. 26, n. 4, p. 450-452, Mar. 2020. DOI: https://doi.org/10.1038/s41591-020-0820-9. Disponível em: https://www.nature.com/articles/s41591-020-0820-9. Acesso em: 30 maio 2020.

ANTHONY, S. J. *et al.* Global patterns in coronavirus diversity. *Virus Evolution*, Oxford , v. 3, n. 1, p. 1-15, 2017. Disponível em: https://doi.org/10.1093/ve/vex012. Acesso em: 30 maio 2020.

BANERJEE, A. *et al.* Bats and coronaviruses. *Viruses*, Basel, v. 11, n. 1, p. 1-15, 2019. Disponível em: https://doi.org/10.3390/v11010041. Acesso em: 30 maio 2020.

BONI, M. F. *et al.* Evolutionary origins of the SARS-CoV-2 sarbecovirus lineage responsible for the COVID-19 pandemic. *BioRxiv*, *[s. l.]*, p. 1-25, 2020. DOI: https://doi.org/10.1101/2020.03.30.015008. Disponível em: https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.03.30.015008v1. Acesso em: 30 maio 2020.

CAMPBELL, F. *et al.* When are pathogen genome sequences informative of transmission events? *PLoS Pathogens*, California, v. 14, n. 2, p. 1-21, Feb. 2018. DOI: https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1006885. Disponível em: https://journals.plos.org/plospathogens/article?id=10.1371/journal.ppat.1006885. Acesso em: 30 maio 2020.

COLVERO, L. P. *et al.* Assessing the economic burden of avian infectious bronchitis on poultry farms in Brazil. *Revue Scientifique et Technique*, Paris, v. 34, n. 3, p. 993-999, Dec. 2015. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27044167. Acesso em: 30 maio 2020.

CONZADE, R. *et al.* Reported Direct and Indirect Contact with Dromedary Camels among Laboratory-Confirmed MERS-CoV Cases. *Viruses*, Basel, v. 10, n. 8, Aug. 2018. DOI: 10.3390/v10080425. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30104551. Acesso em: 30 maio 2020.

CORMAN, V. M. *et al.* Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. *Euro Surveillance* : bulletin Europeen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin, *[s. l.]*, v. 25, n. 3, p. 1-8, 2020. DOI: https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.3.2000045. Disponível em: https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.3.2000045. Acesso em: 30 maio 2020.

CORMAN, V. M. *et al.* Evidence for an Ancestral Association of Human Coronavirus 229E with Bats. *Journal of Virology*, Washington, v. 89, n. 23, p. 11858-11870, 2015. DOI: https://doi.org/10.1128/jvi.01755-15. Disponível em: https://jvi.asm.org/content/89/23/11858. Acesso em: 30 maio 2020.

CORMAN, V. M. *et al.* Link of a ubiquitous human coronavirus to dromedary camels. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, Washington, v. 113, n. 35, p. 9864-9869, Aug. 2016. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27528677. DOI: 10.1073/pnas.1604472113. Acesso em: 30 maio 2020.

COTTEN, M. *et al*. Transmission and evolution of the Middle East respiratory syndrome coronavirus in Saudi Arabia: a descriptive genomic study. *The Lancet*, London, v. 382, n. 9909, p. 1993-2002, Dec. 2013. DOI: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61887-5. Disponível em: https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(13)61887-5/fulltext. Acesso em: 1 jun. 2020.

CROSSLEY, B. M. *et al*. Identification and characterization of a novel alpaca respiratory coronavirus most closely related to the human coronavirus 229E. *Viruses*, Basel, v. 4, n. 12, p. 3689-700, Dec. 2012. DOI: 10.3390/v4123689. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23235471. Acesso em: 30 maio 2020.

CUI, J.; LI, F.; SHI, Z. L. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nature Reviews* Microbiology, London, v. 17, n. 3, p. 181-192, 2019. DOI: https://doi.org/10.1038/s41579-018-0118-9. Disponível em: https://www.nature.com/articles/s41579-018-0118-9. Acesso em: 30 maio 2020.

DONNELLY, C. A. *et al*. Worldwide reduction in MERS cases and deaths since 2016. *Emerging Infectious Diseases*, *[s. l.]*, v. 25, n. 9, p. 1758-1760, 2019. Disponível em: https://doi.org/10.3201/eid2509.190143. Acesso em: 30 maio 2020.

DUCHENE, S. *et al*. Temporal signal and the phylodynamic threshold of SARS-CoV-2. *BioRxiv*, *[s. l.]*, 2020. DOI: https://doi.org/10.1101/2020.05.04.077735. Disponível em: Acesso em: 8 jul. 2020.

DUDAS, G. *et al*. Virus genomes reveal factors that spread and sustained the Ebola epidemic. *Nature*, *[s. l.]*, v. 544, n. 7650, p. 309-315, Apr. 2017. DOI: https://doi.org/10.1038/nature22040. Disponível em: https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.05.04.077735v1.full.pdf+html. Acesso em: 30 maio 2020.

DUFFY, S.; SHACKELTON, L. A.; HOLMES, E. C. Rates of evolutionary change in viruses: patterns and determinants. *Nature Reviews Genetics*, London, v. 9, n. 4, p. 267-276, Apr. 2008. DOI: https://doi.org/10.1038/nrg2323. Disponível em: https://www.nature.com/articles/nrg2323. Acesso em: 30 maio 2020.

FARIA, N. R. *et al*. Establishment and cryptic transmission of Zika virus in Brazil and the Americas. *Nature*, *[s. l.]*, v. 546, n. 7658, p. 406-410, 2017. DOI: https://doi.org/10.1038/nature22401. Disponível em: https://www.nature.com/articles/nature22401. Acesso em: 30 maio 2020.

GONZALEZ-REICHE, A. S. *et al.* Introductions and early spread of SARS-CoV-2 in the New York City area. *Science*, *[s. l.]*, v. 369, n. 6051, p. 297-301, 2020. DOI: https://doi.org/10.1126/science.abc1917. Disponível em: https://science.sciencemag.org/content/369/6501/297. Acesso em: 30 maio 2020.

GORBALENYA, A. E. *et al.* The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nature Microbiology*, [London], v. 5, n. 4, p. 536-544, 2020. DOI: https://doi.org/10.1038/s41564-020-0695-z. Disponível em: https://www.nature.com/articles/s41564-020-0695-z. Acesso em: 28 maio 2020.

HAMRE, D.; PROCKNOW, J. J. A new virus isolated from the human respiratory tract. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and* Medicine, Malden, v. 121, n. 1, p. 190-193, Jan. 1966. DOI: 10.3181/00379727-121-30734. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4285768. Acesso em: 30 maio 2020.

HOFFMANN, M.; KLEINE-WEBER, H.; PÖHLMANN, S. A Multibasic Cleavage Site in the Spike Protein of SARS-CoV-2 Is Essential for Infection of Human Lung Cells. *Molecular Cell*, *[s. l.]*, v. 78, n. 4, p. 779-784, May 2020. DOI: https://doi.org/10.1016/j.molcel.2020.04.022. Disponível em: https://www.cell.com/molecular-cell/pdf/S1097-2765(20)30264-1.pdf?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS1097276520302641%3Fshowall%3Dtrue. Acesso em: 30 maio 2020.

HUYNH, J. *et al.* Evidence supporting a zoonotic origin of human coronavirus strain NL63. *Journal of Virology*, Washington, v. 86, n. 23, p. 12816-12825, Dec. 2012. DOI: 10.1128/JVI.00906-12. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22993147. Acesso em: 30 maio 2020.

JONES, K. E. *et al.* Global trends in emerging infectious diseases. *Nature*, London, v. 451, n. 7181, p. 990-9933, Feb. 2008. DOI: 10.1038/nature06536. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18288193. Acesso em: 30 maio 2020.

KARESH, W. B. *et al.* Ecology of zoonoses: natural and unnatural histories. *The Lancet*, London, v. 380, n. 9857, p. 1936-1945, Dec. 2012. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61678-X. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23200502. Acesso em: 30 maio 2020.

LAM, T. T. Y. *et al.* Identifying SARS-CoV-2 related coronaviruses in Malayan pangolins. *Nature*, *[s. l.]*, v. 583 , p. 282-285, 2020. DOI: https://doi.org/10.1038/s41586-020-2169-0. Disponível em: https://www.nature.com/articles/s41586-020-2169-0. Acesso em: 30 maio 2020.

LIM, P. L. *et al.* Laboratory-acquired severe acute respiratory syndrome. *The New England Journal of Medicine*, Boston, v. 350, n. 17, p. 1740-5, Apr. 2004. DOI: 10.1056/NEJMoa032565. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15103000. Acesso em: 30 maio 2020.

LU, J. *et al.* Genomic Epidemiology of SARS-CoV-2 in Guangdong Province, China. *Cell*, *[s. l.]*, 2020. DOI: https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.04.023. Disponível em: https://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674(20)30486-4?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0092867420304864%3Fshowall%3Dtrue. Acesso em: 30 maio 2020.

LUCZO, J. M. *et al.* Molecular pathogenesis of H5 highly pathogenic avian influenza: The role of the haemagglutinin cleavage site motif. *Reviews in Medical Virology*, [New York], v. 25, n. 6, p. 406-430, Nov. 2015. DOI: https://doi.org/10.1002/rmv.1846. Disponível em: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/rmv.1846. Acesso em: 30 maio 2020.

MACLEAN, O. A. *et al.* No evidence for distinct types in the evolution of SARS-CoV-2. *Virus Evolution*, Oxford, v. 6, n. 1, Jan. 2020. DOI: https://doi.org/10.1093/ve/veaa034. Disponível em: Acesso em: 30 maio 2020.

MÜLLER, M. A. *et al.* MERS coronavirus neutralizing antibodies in camels, Eastern Africa, 1983-1997. *Emerging Infectious Diseases*, Atlanta, v. 20, n. 12, p. 2093-2095, Dec. 2014. DOI: 10.3201/eid2012.141026. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25425139. Acesso em: 30 maio 2020.

POON, L. L. M. *et al.* The aetiology, origins, and diagnosis of severe acute respiratory syndrome. *Lancet Infectious Diseases*, [London], v. 4, n. 11, p. 663-671, Nov. 2004. DOI: https://doi.org/10.1016/S1473-3099(04)01172-7. Disponível em: https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(04)01172-7/fulltext. Acesso em: 30 maio 2020.

RAMBAUT, A. *et al.* A dynamic nomenclature proposal for SARS-CoV-2 to assist genomic epidemiology. *BioRxiv*, *[s. l.]*, 2020. DOI: https://doi.org/10.1101/2020.04.17.046086. Disponível em: https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.04.17.046086v1. Acesso em: 30 maio 2020.

REUSKEN, C. B. et al. Geographic distribution of MERS coronavirus among dromedary camels, Africa. *Emerging Infectious Diseases*, Atlanta, v. 20, n. 8, p. 1370-4, Aug. 2014. DOI: 10.3201/eid2008.140590. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25062254. Acesso em: 30 maio 2020.

SCHULZ, L. L.; TONSOR, G. T. Assessment of the economic impacts of porcine epidemic diarrhea virus in the United States. *Journal of Animal Science*, Champaign, IL, v. 93, n. 11, p. 5111-5118, Nov. 2015. DOI: 10.2527/jas.2015-9136. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26641031. Acesso em: 30 maio 2020.

TAIAROA, G. *et al.* Direct RNA sequencing and early evolution of SARS-CoV-2. *BioRxiv*, *[s. l.]*, v. 2, Apr. 2020. DOI: https://doi.org/10.1101/2020.03.05.976167. Disponível em: https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.03.05.976167v2. Acesso em: 30 maio 2020.

VAN DER HOEK, L. *et al.* Identification of a new human coronavirus. *Nature Medicine*, New York, v. 10, n. 4, p. 368-373, Apr. 2004. DOI: 10.1038/nm1024. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15034574. Acesso em: 30 maio 2020.

VILLABONA-ARENAS, C. J.; HANAGE, W. P.; TULLY, D. C. Phylogenetic interpretation during outbreaks requires caution. *Nature Microbiology*, [London], v. 5, n. 7, p. 876-877, 2020. DOI: https://doi.org/10.1038/s41564-020-0738-5. Disponível em: Acesso em: 30 maio 2020.

WOROBEY, M. *et al.* The emergence of SARS-CoV-2 in Europe and the US. BioRxiv, *[s. l.]*, p. 2020.05.21.109322, 2020. DOI: https://doi.org/10.1101/2020.05.21.109322. Disponível em: https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.05.21.109322v1.full.pdf+html. Acesso em: 30 maio 2020.

WU, F. *et al.* A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature*, *[s. l.]*, v. 579, n. 7798, p. 265-269, 2020. DOI: https://doi.org/10.1038/s41586-020-2008-3. Disponível em: https://www.nature.com/articles/s41586-020-2008-3. Acesso em: 30 maio 2020.

XIAO, K. *et al.* Isolation and Characterization of 2019-nCoV-like Coronavirus from Malayan Pangolins. *BioRxiv*, *[s. l.]*, 2020. DOI: https://doi.org/10.1101/2020.02.17.951335. Disponível em: https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.02.17.951335v1. Acesso em: 30 maio 2020.

ZAKI, A. M. *et al.* Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. *New England journal of Medicine*, Boston, v. 367, n. 19, p. 1814-1820, Nov. 2012. DOI: 10.1056/NEJMoa1211721. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23075143. Acesso em: 30 maio 2020.

ZHANG, T.; WU, Q.; ZHANG, Z. Probable Pangolin Origin of SARS-CoV-2 Associated with the COVID-19 Outbreak. *Current Biology*, London, v. 30, n. 7, p. 1346-1351, Apr. 2020. DOI: https://doi.org/10.1016/j.cub.2020.03.022. Disponível em: https://www.cell.com/current-biology/pdf/S0960-9822(20)30360-2.pdf?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0960982220303602%3Fshowall%3Dtrue. Acesso em: 30 maio 2020.

ZHOU, H. *et al.* A Novel Bat Coronavirus Closely Related to SARS-CoV-2 Contains Natural Insertions at the S1/S2 Cleavage Site of the Spike Protein. *Current Biology*, London, v. 30, n. 11, p. 2196-2203, 2020. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.cub.2020.05.023. Acesso em: 28 maio. 2020.

ZHOU, P. *et al.* A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*, *[s. l.]*, v. 579, n. 7798, p. 270-273, 2020. DOI: https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7. Disponível em: https://www.nature.com/articles/s41586-020-2012-7. Acesso em: 30 maio 2020.

Cap. 2

SARS-CoV-2: origem, estrutura, morfogênese e transmissão

Alessandra Abel Borges[1]
Andreia A. Suzukawa[2]
Camila Zanluca[3]
Claudia N. Duarte dos Santos[4]

1 Farmacêutica-bioquímica, mestre em Farmácia, doutora em Imunologia, realizando pós-doutorado na Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) do Paraná. Virologista, é docente no Instituto de Ciências Biológicas e da Saúde, da Universidade Federal de Alagoas (UFAL).

2 Biomédica pela Universidade Estadual de Londrina (UEL), mestre pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP) da Universidade de São Paulo (USP) e doutora pela Universidade Federal do Paraná (UFPR) em Bioquímica. Tecnologista do Laboratório de Virologia Molecular da Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) do Paraná.

3 Possui graduação em Farmácia pela Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC) e doutorado em Biologia Celular e Molecular pela Universidade Federal do Paraná (UFPR). É pesquisadora em Saúde Pública no Instituto Carlos Chagas da Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) do Paraná.

4 Bióloga e tem pós-doutorado em Virologia Molecular. É pesquisadora titular da Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) do Paraná e coordena o Laboratório de Virologia Molecular que, se dedica a pesquisas em vírus emergentes de importância em saúde pública.

BORGES, A. A.; SUZUKAWA, A. A.; ZANLUCA, C.; SANTOS, C. N. D. dos. SARS-CoV-2: origem, estrutura, morfogênese e transmissão. *In*: BARRAL-NETTO, M.; BARRETO, M. L.; PINTO JUNIOR, E. P.; ARAGÃO, E. (org.). *Construção de conhecimento no curso da pandemia de COVID-19*: aspectos biomédicos, clínico-assistenciais, epidemiológicos e sociais. Salvador: Edufba, 2020. v. 1. DOI: https://doi.org/10.9771/9786556300443.002.

Origem: como os vírus emergem?

A emergência e reemergência de um vírus são fenômenos naturais relacionados à evolução e à adaptação de espécies. Durante a infecção de distintos organismos, cepas virais mais virulentas e melhor adaptadas podem ser selecionadas. Esses vírus emergentes, por possuírem, em geral, genomas compostos por molécula(s) de RNA, apresentam alta frequência de mutação devido às elevadas taxas de erros da RNA polimerase dependente de RNA e à eventos de recombinação/rearranjos, que podem ocorrer se o animal for infectado simultaneamente por mais de um vírus da mesma família. (DENNEHY, 2017; DOLAN; WHITFIELD; ANDINO, 2018; HAHN et al., 1988) Além disso, mudanças ecológicas produzidas pelo homem podem facilitar a infecção de novos hospedeiros vertebrados reservatórios ou vetores e induzir os vírus a se adaptarem a ciclos novos de manutenção/transmissão.

Fatores antropogênicos como o aumento de deslocamentos de indivíduos em todas as áreas do globo, expansão demográfica, destruição da biodiversidade e, consequente, aquecimento global impactam diretamente no equilíbrio de ciclos silvestres de transmissão vírus-hospedeiros, causando dispersão viral e ciclos novos de transmissão. Não existem vacinas ou drogas antivirais

específicas para a maior parte dessas infecções. Os sinais e sintomas clínicos iniciais da maioria das viroses emergentes são comuns e podem ser confundir com os de outras doenças infecciosas que cocirculam em uma mesma região geográfica, dificultando o diagnóstico clínico.

Como se define um vírus emergente?

O conceito de “viroses emergentes” é bastante abrangente, porém, pode ser entendido como um conjunto de doenças virais que individualmente se encaixam em alguma das seguintes situações:

1. Descoberta da etiologia de uma doença já existente, como ocorreu no caso do *bunyavirus La Cross*, um arbovírus isolado a partir de um caso fatal de encefalite em 1964. O desenvolvimento de testes sorológicos possibilitou a distinção de infecções por *La Cross* de outras encefalites por arbovírus de “etiologia desconhecida”. Desde os anos 1970, anualmente são detectados casos sem nenhum aumento significativo em relação à série histórica, demonstrando que não se tratava de uma nova doença emergente, mas sim da falta de capacidade de diagnosticar a infecção;
2. Ressurgimento de doenças causadas por vírus já identificados, através do aumento da população de hospedeiros susceptíveis ou de alterações genéticas que resultem em um aumento de virulência, como sarampo e Zika vírus (ROSSI et al., 2018);
3. Um novo vírus em uma determinada população. Vírus mantidos em ciclos enzoóticos restritos se dispersam para outras áreas com população susceptível, como Ebola, Nipah, Hendra, SARS-CoV, MERS-CoV e SARS-CoV-2.

O surgimento dos coronavírus causadores de síndrome respiratória aguda grave

Até meados do ano de 2002, os coronavírus humanos eram conhecidos apenas por causarem infecções respiratórias brandas, com quadros semelhantes ao resfriado comum, sem grande relevância para a saúde pública. No entanto, ao final daquele ano, uma nova espécie de coronavírus emergiu causando um surto de síndrome respiratória aguda grave, associada à pneumonia, à falência respiratória e a óbitos na província de Guangdong, na China. A doença acometeu inicialmente indivíduos trabalhadores de mercados e restaurantes onde carnívoros silvestres – como os civetas – eram mantidos em confinamento, em condições inapropriadas, para consumo como iguaria alimentar. (GUAN et al., 2003) Descobriu-se posteriormente que esses animais serviram como hospedeiros intermediários dessa nova espécie viral, a SARS-CoV. (LAU et al., 2005; TU et al., 2004) A emergência do SARS-CoV foi associada a mutações surgidas em um coronavírus de morcego, o animal reservatório natural da maioria dos coronavírus. (CORMAN et al., 2018; LI et al., 2005) O vírus SARS-CoV utiliza como receptor celular para entrada nas células a Enzima Conversora da Angiotensina 2 (ACE2). (LI et al., 2003) Como um bom exemplo de fatores virais que levam à emergência de uma nova doença na população humana, as mutações acumuladas no genoma do SARS-CoV levaram a substituições de aminoácidos em sua proteína de superfície viral que resultaram no aumento da afinidade de ligação desta com o receptor ACE2 humano. (WALLS et al., 2020) Consequentemente, o vírus adquiriu maior capacidade de infectar células humanas, tornando-se mais virulento e adaptado à transmissão pessoa-pessoa.

O SARS-CoV causou, entre 2002 e 2004, a primeira epidemia de coronavírus de relevância para saúde pública. Desde então, estudos têm tentado desvendar os mecanismos subjacentes a sua

manutenção na natureza e, ao mesmo tempo, a sua adaptação para emergência em novos hospedeiros. Um equilíbrio intrigante, haja vista ser uma característica inerente do genoma dos coronavírus sofrer altas taxas de mutação, a despeito de possuírem mecanismos complexos de revisão e reparo de erros de replicação, sem precedentes na biologia de outros vírus de RNA. (DENISON et al., 2011) Tais mecanismos podem ajudar na sobrevivência e seleção de vírus recombinantes em diferentes populações. (CORMAN et al., 2018)

Fatores virais e do hospedeiro determinantes para a emergência de novos coronavírus humanos

Assim como o SARS-CoV, o mais novo coronavírus descrito, o SARS--CoV-2, causador da COVID-19 (do acrônimo em inglês – *COronaVIrus Disease 2019* – doença por coronavírus do ano 2019), emergiu a partir de mutações provavelmente resultantes de seleção natural sofridas em uma estirpe viral originária de morcegos. (ANDERSEN et al., 2020; ZHOU et al., 2020) O hospedeiro intermediário do SARS-CoV-2 ainda não foi identificado (WALLS et al., 2020), porém já se sabe que esse vírus assim como o SARS-CoV também utiliza o receptor ACE2 humano para entrada nas células. (ZHOU et al., 2020) De forma surpreendente e diferentemente do SARS-CoV, contudo, o SARS-CoV-2 pode utilizar a furina – uma protease transmembrana ubíqua expressa em todos os tipos celulares, para preativar as glicoproteínas de superfície viral, facilitando a propagação do vírus célula-célula (SHANG et al., 2020) e escapando à resposta de anticorpos do hospedeiro, o que tem sido apontado como uma das causas para maior capacidade de disseminação desse vírus. De fato, SARS-CoV-2 demonstrou ter maior *fitness* viral em cultura de tecido pulmonar humano,

resultando na liberação de maior quantidade de partículas virais infecciosas – maior título viral –, geradas durante um período de 48 horas quando comparado ao SARS-CoV. (CHU et al., 2020) Essa maior aptidão do vírus em gerar progênie viral nos tecidos pulmonares poderia, talvez, ajudar a explicar a maior capacidade de transmissão da COVID-19 do que a SARS.

Diversos estudos têm focado nos principais animais reservatórios naturais dos coronavírus e de outras diversas espécies de vírus patogênicos aos seres humanos. Dados interessantes advêm de análises de transcriptomas de diferentes espécies de morcegos, nas quais observou-se que esses animais modulam os genes envolvidos na resposta imune de forma distinta às outras espécies de mamíferos – hospedeiros intermediários ou acidentais. Morcegos podem ter, por exemplo, expressão constitutiva do gene do IFN-alfa – um interferon com clássica atividade antiviral – em tecidos e células não estimulados, e sua expressão não é afetada pela infecção viral. (ZHOU et al., 2016) Por outro lado, por serem animais voadores, produzem grandes quantidades de espécies reativas de oxigênio durante o voo, o que resulta na superexpressão de genes que limitam o estresse oxidativo, podendo acarretar em menor replicação viral e menos dano tecidual. (MENACHERY; GRAHAM; BARIC, 2017) Ainda, genes de moléculas envolvidas na via do inflamassoma – um complexo multiprotéico gerado no citoplasma de células dendríticas e macrófagos ativados e que induzem inflamação aguda – estão ausentes ou muito reduzidos em algumas espécies de morcegos, assim limitando a imunopatologia após infecção viral. (AHN et al., 2016) Essas e outras diferenças nos elementos e no funcionamento do sistema imune de morcegos, em comparação ao de outros mamíferos, podem fazer daqueles animais os reservatórios ideais para a seleção de variantes mutantes virais com maior resistência à defesa antiviral inata dos hospedeiros intermediários e terminais. (MENACHERY;

GRAHAM; BARIC, 2017) Na COVID-19, evidências e hipóteses têm sido levantadas de que seriam justamente o padrão e a intensidade da resposta imune inata dos pacientes infectados pelo SARS-CoV-2 um dos principais determinantes do desfecho e prognóstico da doença. (MATRICARDI; DAL NEGRO; NISINI, 2020)

Classificação e Morfologia Viral

Os coronavírus são vírus envelopados, com genoma composto por uma molécula de RNA, fita simples, não segmentado, de polaridade positiva. As partículas virais são esféricas, embora pleomórficas, com aproximadamente 80-220 nm. O RNA genômico do SARS-CoV-2 possui aproximadamente 30 kb e, junto com os demais coronavírus, está entre os maiores vírus de RNA identificados até o momento. (CHAN et al., 2020; ICTV, 2011) Com base na filogenia e taxonomia, o SARS-CoV-2 foi classificado pelo Comitê Internacional de Taxonomia de Vírus (ICTV) – do inglês *International Committee on Taxonomy of Viruses* – como um vírus da espécie *Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus (SARSr-CoV)*, pertencente ao gênero *Betacoronavirus*, subfamília *Coronavirinae*, família *Coronaviridae*, ordem *Nidovirales,* reino *Riboviria*. (GORBALENYA et al., 2020)

Nos coronavírus, o RNA genômico está associado a múltiplas cópias de nucleoproteína, formando um nucleocapsídeo helicoidal, que pode ser liberado por tratamento com detergente. O envelope que envolve o nucleocapsídeo é formado por uma bicamada lipídica, na qual estão ancoradas as proteínas de espícula (S), membrana (M) e envelope (E) (Figura 1). (HELMY et al., 2020; LI et al., 2020)

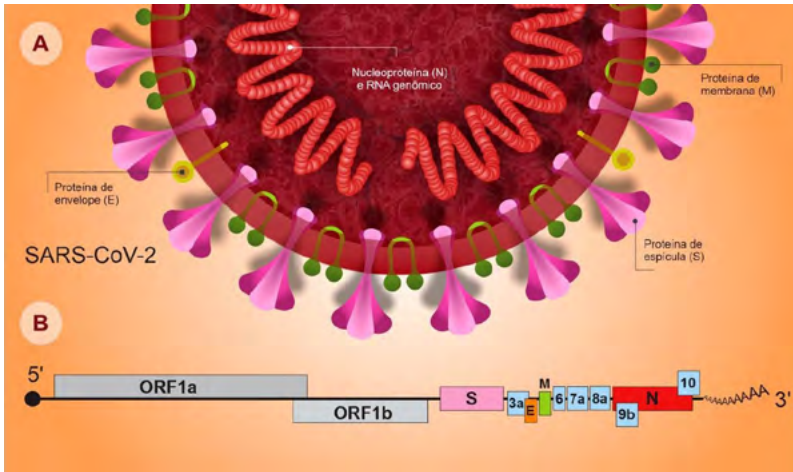
O RNA genômico (Figura 1) apresenta Cap na extremidade 5', é poliadenilado e possui duas Regiões não Traduzidas (UTRs) nas extremidades 5' e 3'. Logo após a 5' UTR, ocupando cerca de dois

terços do genoma, estão as *Open Reading Frames* (ORFs) 1a e 1b, que são traduzidas nas poliproteínas pp1a e pp1ab, precursoras de 16 proteínas não estruturais, envolvidas na transcrição e replicação do vírus. O restante do genoma codifica para as proteínas estruturais S, E, M e N, além de pelo menos seis proteínas acessórias, com funções ainda desconhecidas. (HELMY et al., 2020; LI et al., 2020) Os trímeros de proteína S dos coronavírus formam espículas na superfície do vírus, conferindo-lhes aparência de coroa quando observados em microscópio eletrônico, o que deu origem ao nome “coronavírus”. (HELMY et al., 2020)

Didaticamente, a proteína S é dividida em duas regiões: S1 (subunidade de ligação ao receptor); e S2 (subunidade de fusão de membranas). A região S1 compreende os domínios de ligação ao receptor, do inglês, *Receptor Binding Domain* (RBD), que medeiam a ligação do vírus ao receptor na célula hospedeira e são essenciais para determinar o tropismo celular e a capacidade de transmissão do vírus. Entre as regiões S1 e S2, encontram-se os sítios de clivagem, que podem sofrer ação de determinadas proteases celulares, de acordo com o tipo de coronavírus.

Por fim, a região S2 é composta pelo peptídeo de fusão, um sítio de clivagem adicional, regiões de repetição *Heptad*, região transmembrana e domínio citoplasmático. (HEALD-SARGENT; GALLAGHER, 2012; LU et al., 2020) A proteína E é a menor proteína estrutural e está presente no vírion em menor quantidade que as demais proteínas estruturais, apesar de ser abundantemente expressa na célula hospedeira durante a replicação. Embora sua função não esteja bem estabelecida, atua desencadeando o processo de montagem da partícula viral e brotamento. A proteína M é a proteína mais abundante no envelope, atua na montagem das partículas virais e determina o sítio de brotamento do vírus e a forma do envelope viral; sua interação com a proteína N estabiliza o nucleocapsídeo. (ICTV, 2011; MALIK, 2020) A proteína

N, além de se associar ao RNA genômico formando o nucleocapsídeo, está envolvida na síntese e tradução do RNA e atua como antagonista de interferon e repressor de RNA de interferência, o que parece favorecer a replicação viral. (CHEN; LIU; GUO, 2020; ICTV, 2020)

Figura 1 *– Representação esquemática do SARS-CoV-2*

Fonte: adaptado de Li e demais autores (2020).[5]

Nota: (A) Estrutura do vírion e (B) organização do RNA genômico.

Replicação e Morfogênese Viral

A replicação dos coronavírus inicia-se na etapa de adsorção, quando a região RBD da subunidade S1 da glicoproteína viral S interage com receptores de membrana da célula hospedeira. (FEHR; PERLMAN, 2015) A especificidade entre a região RBD da glicoproteína S

5 Design gráfico: Wagner Nagib.

e os receptores celulares é variável entre as espécies de coronavírus: alguns utilizam-se do Receptor Aminopeptidase (APN); já o MERS-CoV, interage com o Receptor Dipeptidil Peptidase (DPP4) celular, enquanto o SARS-CoV e o SARS-CoV-2 ligam-se ao receptor ACE2. Notavelmente, a região RBD da gliproteína S de SARS-CoV-2 possui uma afinidade entre 10 e 20 vezes maior com o receptor ACE2 que a de SARS-CoV (WRAPP et al., 2020), o que pode contribuir para a maior disseminação de SARS-CoV-2 quando comparado à SARS-CoV. A eficiência da ligação entre o vírus e os receptores celulares determina a susceptibilidade das diferentes espécies de hospedeiro à infecção (refs), assim como define o tropismo viral a nível celular e tecidual. (HOFFMANN et al., 2020; HOFMANN et al., 2005; HULSWIT; DE HAAN; BOSCH, 2016) Em humanos, o receptor ACE2 é amplamente expresso em células epiteliais dos alvéolos pulmonares, em enterócitos do intestino delgado, em células endoteliais venosas e arteriais (HAMMING et al., 2004) e em células da mucosa oral (XU et al., 2020), o que embasa o entendimento sobre aspectos da patogênese dos referidos vírus, assim como sobre as diferenças individuais de suscetibilidade à infecção, como aquelas resultantes de polimorfismos de ACE2. (DEVAUX et al., 2020) Adicionalmente, estudos clínicos demonstram que diabéticos e hipertensos possuem maior risco de desenvolver COVID-19 severa (GUAN; ZHONG, 2020); acredita-se que essa predisposição está relacionada à maior expressão de ACE2 causada por essas comorbidades e/ou pelo tratamento com inibidores de ACE. (FANG; KARAKIULAKIS; ROTH, 2020)

Após a adsorção da partícula viral à célula-alvo, ocorre a clivagem da glicoproteína S de SARS-CoV-2, entre as subunidades S1 e S2, através da ação de proteases celulares; etapa crucial para entrada do vírus na célula. Isso porque, com a proteólise, há exposição do peptídeo de fusão, que mediará a fusão do envelope viral com a membrana celular (Figura 2). (HEALD-SARGENT; GALLAGHER, 2012) Existem várias proteases celulares que podem

atuar sobre as proteínas virais; especificidade que varia entre os coronavírus e que impacta diretamente no tropismo e disseminação viral. Tanto SARS-CoV quanto SARS-CoV-2 são suscetíveis à ação da Serina Protease Transmembranar 2 (TMPRSS2) (HOFFMANN et al., 2020) Ambos os vírus podem ainda ser clivados por catepsinas lisossomais; propriedade que lhes possibilita entrar, alternativamente, através da via endocítica. (HOFFMANN et al., 2020; SHANG et al., 2020; TANG et al., 2020) Notavelmente, a glicoproteína S de SARS-CoV-2, mas não de SARS-CoV, também pode sofrer ação proteolítica de furinas; esse assunto voltará a ser explorado mais adiante.

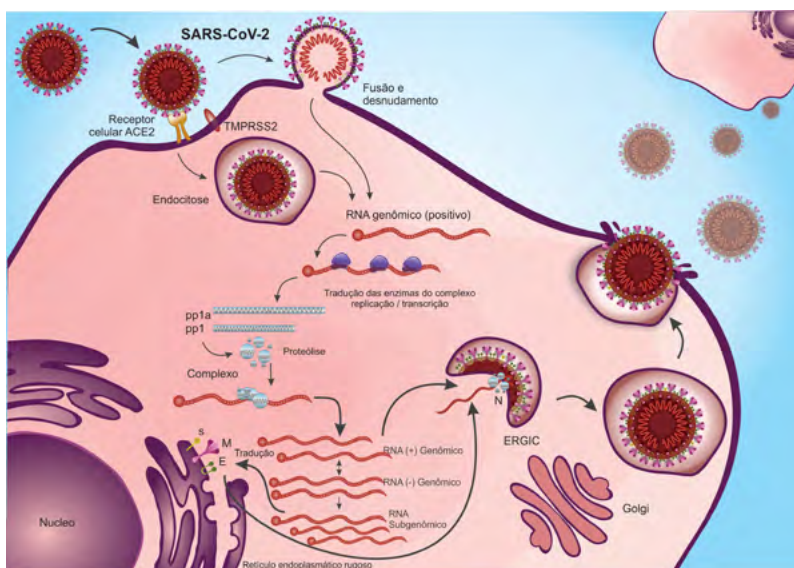
Posteriormente, ocorre o desnudamento do RNA, etapa em que o material genético do vírus é liberado no citoplasma da célula. (FEHR; PERLMAN, 2015) Como o genoma dos coronavírus consiste em uma molécula de RNA de polaridade positiva, pode ser imediatamente transcrito pela maquinaria celular, iniciando-se pelas ORF1a e ORF1b, que codificam para as poliproteínas pp1a e pp1ab. Estas são subsequentemente clivadas em Proteínas Não Estruturais (NSPs), que compreendem proteases e enzimas do complexo replicase-transcriptase, como a RNA-polimerase RNA dependente, o domínio da RNA helicase e a exoribonuclease. (FEHR; PERLMAN, 2015) A montagem desse complexo cria um ambiente favorável à síntese de RNA viral, que é então iniciada para gerar tanto RNA genômico, posteriormente utilizado na montagem de novas partículas virais, quanto RNA subgenômico, que atua como mRNA, ou seja, como molde para tradução de proteínas estruturais e genes acessórios. (FEHR; PERLMAN, 2015) Tendo em vista o papel central do complexo de replicação viral para a geração de novas partículas e, portanto, para a propagação da infecção viral no hospedeiro, foi proposto o uso da droga "remdesivir" no tratamento da COVID-19, a qual demonstrou, *in vitro*, ter ação inibitória sobre a RdRp (GORDON et al., 2020), embora os

resultados sobre sua eficácia clínica e o esquema posológico ainda necessitem investigação. (GREIN et al., 2020; WANG et al., 2020)

Os RNA subgenômicos virais são traduzidos nas proteínas estruturais M, E e S no retículo endoplasmático rugoso, e seguem para o Compartimento Intermediário Retículo Endoplasmático-Golgi (Ergic), sendo encaminhadas para a via secretória. (FEHR; PERLMAN, 2015) Durante essa etapa, os domínios S1 e S2 da proteína S de determinados coronavírus, como o SARS-CoV-2, podem ser pré-ativados proteoliticamente por furinas, serina-proteases presentes no ambiente trans-Golgi as quais possuem afinidade por sítios polibásicos. Nem todos os coronavírus possuem sítios polibásicos: está ausente em SARS-CoV, enquanto a inserção de quatro aminoácidos na proteína S de SARS-CoV-2 conferiu-lhe essa propriedade. (HOFFMANN; KLEINE-WEBER; PÖHLMANN, 2020; WANG et al., 2020) Os vírions da progênie de SARS-CoV-2 contendo proteína S "pré-ativada" possuem uma maior capacidade de mediar a fusão célula-célula – formação de sincícios –, favorecendo a disseminação viral, já que, através desse mecanismo, os vírus podem evadir à ação do sistema imune do hospedeiro. (HOFFMANN; KLEINE-WEBER; PÖHLMANN, 2020) Esse mecanismo tem sido apontado como um dos fatores relacionados à patogenicidade de SARS-CoV-2. Intrigantemente, mutações no sítio polibásico de SARS-CoV-2 resultaram em entrada reduzida desse vírus em células pulmonares humanas (HOFFMANN; KLEINE-WEBER; PÖHLMANN, 2020), o que pode subsidiar estratégias para o desenvolvimento de futuras terapias contra a COVID-19. Contudo, Estudos prévios com outros coronavírus, em que mutações sítio-dirigidas foram introduzidas para gerar vírus com sítios polibásicos "não cliváveis", demonstraram que a progênie permanecia infecciosa, ou seja, a ausência de pré-clivagem da proteína S não tinha influência sobre a fusão vírus-célula. (HEALD-SARGENT; GALLAGHER, 2012)

Na sequência, ocorre a montagem dos vírions maduros, através da associação da proteína N ao RNA e brotamento do Ergic

juntamente com as proteínas estruturais. Os vírions são posteriormente transportados para a superfície celular, onde ocorre a liberação das partículas virais por exocitose. (FEHR; PERLMAN, 2015)

Figura 2 *– Representação esquemática da replicação e morfogênese dos coronavírus*[6]

Fonte: elaborada pelas autoras.[7]

6 O SARS-CoV-2 liga-se ao receptor ACE2 da célula-alvo, o que permite a fusão da membrana plasmática com o envelope viral e desnudamento do RNA genômico. Alternativamente, o vírus pode entrar na célula via endocitose. As poliproteínas pp1a e pp1ab são então traduzidas e clivadas, havendo formação do complexo replicase-transcriptase e favorecimento da síntese dos RNAs genômico e subgenômico virais. As proteínas estruturais M, E e S são traduzidas e seguem para o Ergic, onde, juntamente com o RNA genômico associado à proteína N, vão formar vírions maduros que serão exocitados.

7 Design gráfico de Wagner Nagib.

Transmissão

Em relação aos primeiros casos de COVID-19 em humanos, suspeita-se que o contato direto com animais hospedeiros intermediários ou o consumo de animais selvagens tenham sido a principal via de transmissão de SARS-CoV-2. (CORMAN et al., 2018; ZHANG; HOLMES, 2020) No entanto, a(s) fonte(s) e rotas de transmissão do SARS-CoV-2 entre hospedeiros primários, intermediários e o homem ainda apresentam lacunas.

SARS-CoV-2 (um *air-borne virus*) é transmitido primariamente de uma pessoa infectada – seja sintomática, pré-sintomática ou assintomática – a outra, através de partículas virais contidas em gotículas orais ou nasais, expelidas durante espirros, tosse ou fala. (ARONS et al., 2020; CORMAN et al., 2018; GANDHI; YOKOE; HAVLIR, 2020) As partículas virais podem ficar suspensas no ar por algum tempo, dependendo de vários fatores como confinamento do ambiente, umidade relativa do ar e carga viral, ou se depositarem em superfícies que estejam no entorno, como pisos e objetos. No caso de partículas virais suspensas, a contaminação se dá pela inalação e, no caso das partículas depositadas, através de manuseio das superfícies contaminadas e posterior contato com os olhos e a boca. Estudos em laboratório mostram que partículas de SARS-CoV-2 podem se manter viáveis por períodos que variam de minutos a horas, dependendo do tipo de superfície e da carga viral depositada sobre elas. (VAN DOREMALEN et al., 2020)

A possível transmissão fecal também tem sido discutida devido à alta carga de RNA de SARS-CoV-2 detectada por RT-PCR nas fezes de pacientes, inclusive por tempos excedentes ao período de viremia em amostras coletadas a partir do trato respiratório. (DING; LIANG, 2020) No entanto, partículas virais infecciosas não foram isoladas a partir deste tipo de amostras e, portanto, esta via de transmissão não está estabelecida. (WÖLFEL et al., 2020)

Considerações finais

Aproximadamente 75% das doenças infecciosas emergentes que afetam humanos são de origem animal e em torno de 60% de todos os patógenos humanos são zoonóticos. "Zoonose" é um termo que designa as infecções transmitidas ao homem através dos animais. Embora ainda existam lacunas quanto à origem evolutiva do SARS-CoV-2, estudos de evolução molecular demonstraram a origem e dispersão viral a partir de animais reservatórios. A plasticidade genética do genoma do SARS-CoV-2 permitiu sua adaptação a diferentes hospedeiros e rápida dispersão global. O acúmulo de mutações no genoma culminou no desenvolvimento de estratégias de escape da resposta imune do hospedeiro, no aumento do *fitness* viral e capacidade de infectar uma miríade de células alvo em diferentes órgãos/tecidos. A detecção de partículas virais em diferentes amostras de tecidos *ex vivo* tem sido um desafio na compreensão da patogênese da COVID-19 e nos mecanismos de transmissão viral.

Referências

AHN, M. *et al.* Unique loss of the PYHIN gene family in bats amongst mammals: Implications for inflammasome sensing. *Scientific Reports*, London, v. 6, p. 2016. DOI: 10.1038/srep21722. Disponível em: https://www.nature.com/articles/srep21722. Acesso em: 19 maio 2020.

ANDERSEN, K. G. *et al.* The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nature Medicine*, New York, v. 26, n. 4, p. 450-452, 2020. DOI: 10.1038/s41591-020-0820-9. Disponível em: https://www.nature.com/articles/s41591-020-0820-9. Acesso em: 5 jun. 2020.

ARONS, M. M. *et al.* Presymptomatic SARS-CoV-2 Infections and Transmission in a Skilled Nursing Facility. *New England Journal of Medicine*, Boston, v. 382, n. 22, p. 2081-2090, 2020. DOI: 10.1056/nejmoa2008457. Disponível em: https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2008457. Acesso em: 30 jul. 2020.

CHAN, J. F. W. *et al.* Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan. *Emerging Microbes & Infections*, New York, v. 9, n. 1, p. 221-236, 2020. DOI: 10.1080/22221751.2020.1719902. Disponível em: https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/22221751.2020.1719902. Acesso em: 30 jul. 2020.

CHEN, Y.; LIU, Q.; GUO, D. Emerging coronaviruses: Genome structure, replication, and pathogenesis. *Journal of Medical Virology*, New York, v. 92, n. 4, p. 418-423, 2020. DOI: 10.1002/jmv.25681. Disponível em: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jmv.25681. Acesso em: 30 jul. 2020

CHU, H. *et al.* Comparative replication and immune activation profiles of SARS-CoV-2 and SARS-CoV in human lungs: an ex vivo study with implications for the pathogenesis of COVID-19. *Clinical Infectious Diseases*, Chicago, 2020. DOI: 10.1093/cid/ciaa410. Disponível em: https://academic.oup.com/cid/article/doi/10.1093/cid/ciaa410/5818134. Acesso em: 4 maio 2020.

CORMAN, V. M. *et al.* Hosts and Sources of Endemic Human Coronaviruses. *Advances in Virus Research*, New York, v. 100, p. 163-188, 2018. DOI: 10.1016/bs.aivir.2018.01.001. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0065352718300010. Acesso em: 8 maio 2020.

DENISON, M. R. *et al.* Coronaviruses: An RNA proofreading machine regulates replication fidelity and diversity. *RNA Biology*, Philadelphia, v. 8, n. 2, p. 215-218, 2011. DOI: 10.4161/rna.8.2.15013. Disponível em: https://www.tandfonline.com/doi/full/10.4161/rna.8.2.15013. Acesso em: 8 maio 2020.

DENNEHY, J. J. Evolutionary ecology of virus emergence. *Annals of the New York Academy of Sciences*, New York, v. 1389, n. 1, p. 124-146, 2017. DOI: 10.1111/nyas.13304. Disponível em: https://nyaspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/nyas.13304. Acesso em: 30 jul. 2020.

DEVAUX, C. A.; ROLAIN, J.-M.; RAOULT, D. ACE2 receptor polymorphism: Susceptibility to SARS-CoV-2, hypertension, multi-organ failure, and COVID-19 disease outcome. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*, Taipé, v. 53, n. 3, p. 425-435, 2020. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jmii.2020.04.015. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1684118220301092. Acesso em: 6 jul. 2020.

DING, S.; LIANG, T. J. Is SARS-CoV-2 Also an Enteric Pathogen with Potential Fecal-Oral Transmission: A COVID-19 Virological and Clinical Review. *Gastroenterology*, Philadelphia, v. 159, n. 1, p. 53-61, 2020. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.04.052. Disponível em: https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(20)30571-0/fulltext. Acesso em: 30 jul. 2020.

DOLAN, P. T.; WHITFIELD, Z. J.; ANDINO, R. Mechanisms and Concepts in RNA Virus Population Dynamics and Evolution. *Annual Review of Virology*, Palo Alto, CA, v. 5, n. 1, p. 69-92, 2018. DOI: 10.1146/annurev-virology-101416-041718. Disponível em: https://www.annualreviews.org/doi/10.1146/annurev-virology-101416-041718. Acesso em: 30 jul. 2020.

FANG, L.; KARAKIULAKIS, G.; ROTH, M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *The Lancet Respiratory Medicine*, Kidlington, v. 8, n. 4, p. e21, 2020. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30116-8. Disponível em: https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600(20)30116-8/fulltext. Acesso em: 30 jul. 2020.

FEHR, A. R.; PERLMAN, S. Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis. *In*: MAIER, H. J.; BICKERTON, E.; BRITTON, P. (ed.). *Coronaviruses*: methods and protocols. New York : Humana Press : Springer, 2015. p. 1-23.

GANDHI, M.; YOKOE, D. S.; HAVLIR, D. V. Asymptomatic Transmission, the Achilles' Heel of Current Strategies to Control COVID-19. *New England Journal of Medicine*, Boston, v. 382, n. 22, p. 2158-2160, 2020. DOI: 10.1056/nejme2009758. Disponível em: https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejme2009758. Acesso em: 30 jul. 2020.

GORBALENYA, A. E. *et al*. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nature Microbiology*, London, v. 5, n. 4, p. 536-544, 2020. DOI: 10.1038/s41564-020-0695-z. Disponível em: https://www.nature.com/articles/s41564-020-0695-z. Acesso em: 4 maio 2020.

GORDON, C. J. *et al*. The antiviral compound remdesivir potently inhibits RNAdependent RNA polymerase from Middle East respiratory syndrome coronavirus. *The Journal of Biological Chemistry*, Baltimore, v. 295, n. 15, p. 4773-4779, 2020. DOI: 10.1074/jbc.AC120.013056. Disponível em: https://www.jbc.org/content/early/2020/02/24/jbc.AC120.013056. Acesso em: 30 jul. 2020.

GREIN, J. *et al*. Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe COVID-19. *New England Journal of Medicine*, Boston, v. 382, n. 24, p. 2327-2336, 2020. DOI: 10.1056/nejmoa2007016. Disponível em: https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2007016. Acesso em: 30 jul. 2020.

GUAN, W. J.; ZHONG, N. S. Clinical Characteristics of COVID-19 in China. *The New England Journal of Medicine*, Boston, v. 382, n. 19, p. 1861-1862, 2020. DOI: 10.1056/NEJMc2005203. Disponível em: https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc2005203. Acesso em: 30 jul. 2020.

GUAN, Y. *et al.* Isolation and characterization of viruses related to the SARS coronavirus from animals in Southern China. *Science*, New York, v. 302, n. 5643, p. 276-278, 2003. DOI: 10.1126/science.1087139. Disponível em: https://science.sciencemag.org/content/302/5643/276. Acesso em: 8 maio 2020.

HAHN, C. S. *et al.* Western equine encephalitis virus is a recombinant virus. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, Washington, v. 85, n. 16, p. 5997-6001, 1988. DOI: 10.1073/pnas.85.16.5997. Disponível em: https://www.pnas.org/content/85/16/5997. Acesso em: 30 jul. 2020.

HAMMING, I. *et al.* Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *Journal of Pathology*, London, v. 203, n. 2, p. 631-637, 2004. DOI: 10.1002/path.1570. Disponível em: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/path.1570. Acesso em: 30 jul. 2020.

HEALD-SARGENT, T., GALLAGHER, T. Ready, Set, Fuse! The Coronavirus Spike Protein and Acquisition of Fusion Competence. *Viruses*, Basel, v. 4, n. 4, p. 557-580, 2012. DOI: 10.3390/v4040557. Disponível em: https://www.mdpi.com/1999-4915/4/4/557. Acesso em: 30 jul. 2020.

HELMY, Y. A. *et al.* The COVID-19 Pandemic: A Comprehensive Review of Taxonomy, Genetics, Epidemiology, Diagnosis, Treatment, and Control. *Journal of Clinical Medicine*, Basel, v. 9, n. 4, p. 1225, 2020. DOI: 10.3390/JCM9041225. Disponível em: https://www.mdpi.com/2077-0383/9/4/1225. Acesso em: 30 jul. 2020.

HOFFMANN, M. *et al.* SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*, Cambridge, v. 181, n. 2, p. 271-280, 2020. DOI: 10.1016/j.cell.2020.02.052. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0092867420302294. Acesso em: 4 maio 2020.

HOFFMANN, M.; KLEINE-WEBER, H.; PÖHLMANN, S. A Multibasic Cleavage Site in the Spike Protein of SARS-CoV-2 Is Essential for Infection of Human Lung Cells. *Molecular Cell*, Cambridge, v. 78, n. 4, p. 779-784, 2020. DOI: 10.1016/j.molcel.2020.04.022. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1097276520302641. Acesso em: 30 jul. 2020.

HOFMANN, H. *et al.* Human coronavirus NL63 employs the severe acute respiratory syndrome coronavirus receptor for cellular entry. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, Washington, v. 102, n. 22, p. 7988-7993, 2005. DOI: 10.1073/pnas.0409465102. Disponível em: https://www.pnas.org/content/102/22/7988. Acesso em: 30 jul. 2020.

HULSWIT, R. J. G.; DE HAAN, C. A. M.; BOSCH, B. J. Coronavirus Spike Protein and Tropism Changes. *Advances in Virus Research*, New York, v. 96, p. 29-57, 2016. DOI: 10.1016/bs.aivir.2016.08.004. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0065352716300434?via%3Dihub. Acesso em: 30 jul. 2020.

INTERNATIONAL COMMITTEE ON TAXONOMY OF VIRUSES - ICTV. *Coronaviridae*. [*S. l.*], 2011. Disponível em: https://talk.ictvonline.org/ictv-reports/ictv_9th_report/positive-sense-rna-viruses-2011/w/posrna_viruses/222/coronaviridae. Acesso em: 10 maio 2020.

LAU, S. K. P. *et al.* Severe acute respiratory syndrome coronavirus-like virus in Chinese horseshoe bats. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, Washington, v. 102, n. 39, p. 14040-14045, 2005. DOI: 10.1073/pnas.0506735102. Disponível em: https://www.pnas.org/content/102/39/14040. Acesso em: 8 maio 2020.

LI, W. *et al.* Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature*, London, v. 426, n. 6965, p. 450-454, 2003. DOI: 10.1038/nature02145. Disponível em: https://www.nature.com/articles/nature02145. Acesso em: 6 maio 2020.

LI, W. *et al.* Bats are natural reservoirs of SARS-like coronaviruses. *Science*, New York, v. 310, n. 5748, p. 676-679, 2005. DOI: 10.1126/science.1118391. Disponível em: https://science.sciencemag.org/content/310/5748/676.pdf-extract. Acesso em: 8 maio 2020.

LI, X. *et al.* Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. *Journal of Pharmaceutical Analysis*, [Xi'an], v. 10, n. 2, p. 102-108, 2020. DOI: 10.1016/j.jpha.2020.03.001. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2095177920302045. Acesso em: 30 jul. 2020.

LU, R. *et al.* Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *The Lancet*, London, v. 395, n. 10224, p. 565-574, 2020. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30251-8. Disponível em: https://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736%2820%2930251-8.pdf. Acesso em: 30 jul. 2020.

MALIK, Y. A. Properties of Coronavirus and SARS-CoV-2. *The Malaysian Society of Pathologists*, Kuala Lumpur, v. 42, n. 1, p. 3-11, 2020.Disponível em: http://www.mjpath.org.my/2020/v42n1/properties-of-coronavirus.pdf. Acesso em: 30 jul. 2020.

MATRICARDI, P. M.; DAL NEGRO, R. W.; NISINI, R. The First, Comprehensive Immunological Model of COVID-19: Implications for Prevention, Diagnosis, and Public Health Measures. *Pediatric Allergy and Immunology*, Copenhagen, v. 31, n. 5, p. 454-470, 2020. DOI: 10.1111/pai.13271. Disponível em: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/pai.13271. Acesso em: 30 jul. 2020

MENACHERY, V. D.; GRAHAM, R. L.; BARIC, R. S. Jumping species–a mechanism for coronavirus persistence and survival. *Current Opinion in Virology*, Amsterdam, v. 23, p. 1-7, 2017. DOI: 10.1016/j.coviro.2017.01.002. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1879625716301341. Acesso em: 29 ago. 2019.

ROSSI, S. L. *et al.* Did Zika Virus Mutate to Cause Severe Outbreaks? *Trends in Microbiology*, Cambridge, v. 26, n. 10, p. 877-885, 2018. DOI: 10.1016/j.tim.2018.05.007. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0966842X18301112. Acesso em: 30 jul. 2020.

SHANG, J. *et al.* Cell entry mechanisms of SARS-CoV-2. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, Washington, v. 117, n. 21, p. 11727-11734, 2020. DOI: 10.1073/pnas.2003138117. Disponível em: https://www.pnas.org/content/117/21/11727. Acesso em: 30 jul. 2020.

TANG, T. *et al*. Coronavirus membrane fusion mechanism offers a potential target for antiviral development. *Antiviral Research*, v. 178, p. 1-16, 2020. DOI: 10.1016/j.antiviral.2020.104792. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0166354220302060. Acesso em: 01 set. 2020.

TU, C. et al. Antibodies to SARS coronavirus in civets. *Emerging Infectious Diseases*, Atlanta, v. 10, n. 12, p. 2244-2248, 2004. DOI: 10.3201/eid1012.040520. Disponível em: https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/10/12/04-0520_article. Acesso em: 8 maio 2020.

VAN DOREMALEN, N. *et al.* Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *The New England Journal of Medicine*, Boston, v. 382, n. 16, p. 1564-1567, 2020. DOI: 10.1056/NEJMc2004973. Disponível em: https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc2004973. Acesso em: 30 jul. 2020.

WALLS, A. C. *et al.* Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. *Cell*, Cambridge, v. 181, n. 2, p. 281-292, 2020. DOI: 10.1016/j.cell.2020.02.058. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0092867420302622. Acesso em: 8 maio 2020.

WANG, Y. *et al*. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *The Lancet*, London, v. 395, n. 10236, p. 1569-1578, 2020. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31022-9. Disponível em: https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)31022-9/fulltext. Acesso em: 30 jul. 2020.

WÖLFEL, R. *et al*. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature*, London, v. 581, n. 7809, p. 465-469, 2020. DOI: 10.1038/s41586-020-2196-x. Disponível em: https://www.nature.com/articles/s41586-020-2196-x. Acesso em: 18 maio 2020.

WRAPP, D. *et al.* Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science*, New York, v. 367, n. 6483, p. 1260-1263, 2020. DOI: 10.1126/science.abb2507. Disponível em: https://science.sciencemag.org/content/367/6483/1260. Acesso em: 30 jul. 2020.

XU, H. *et al*. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. *International Journal of Oral Science*, London, v. 12, n. 1, 2020. DOI: 10.1038/s41368-020-0074-x. Disponível em: https://www.nature.com/articles/s41368-020-0074-x. Acesso em: 30 jul. 2020

ZHANG, Y. Z.; HOLMES, E. C. A Genomic Perspective on the Origin and Emergence of SARS-CoV-2. *Cell*, Cambridge, v. 181, n. 2, p. 223-227, 2020. DOI: 10.1016/j.cell.2020.03.035. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0092867420303287?via%3Dihub. Acesso em: 30 jul. 2020

ZHOU, P. *et al*. Contraction of the type I IFN locus and unusual constitutive expression of IFN-α in bats. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, Washington, v. 113, n. 10, p. 2696-2701, 2016. DOI: 10.1073/pnas.1518240113. Disponível em: https://www.pnas.org/content/early/2016/02/17/1518240113/tab-article-info. Acesso em: 28 ago. 2019.

ZHOU, P. *et al*. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*, London, v. 579, n. 7798, p. 270-273, 2020. DOI: 10.1038/s41586-020-2012-7. Disponível em: https://www.nature.com/articles/s41586-020-2012-7. Acesso em: 5 jun. 2020.

Cap. 3

Aspectos genéticos da patogênese e suscetibilidade à COVID-19

Samuel Goldenberg[1]

1 Tem doutorado em Biologia Molecular, é pesquisador da Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), membro da Academia Brasileira de Ciencias (ABC), pesquisador 1A do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e foi presidente da Sociedade Brasileira de Genética e da Sociedade Brasileira de Protozoologia.

GOLDENBERG, S. Aspectos genéticos da patogênese e suscetibilidade à COVID-19. *In*: BARRAL-NETTO, M.; BARRETO, M. L.; PINTO JUNIOR, E. P.; ARAGÃO, E. (org.). *Construção de conhecimento no curso da pandemia de COVID-19*: aspectos biomédicos, clínico-assistenciais, epidemiológicos e sociais. Salvador: Edufba, 2020. v. 1. DOI: https://doi.org/10.9771/9786556300443.003.

Introdução à COVID-19

Desde a descrição da doença causada pelo coronavírus SARS-CoV-2 – a COVID-19 –, em dezembro de 2019 na China (LI, Q et al., 2020; ZHU et al., 2020), houve uma avalanche de publicações científicas abordando vários aspectos desta agora pandemia. (MENG et al., 2020) Um ponto instigante desde o início da pandemia do novo coronavírus, foi a prevalência de casos mais graves em idosos e portadores de comorbidades, sendo observada uma baixa taxa de infecção sintomática em crianças e uma menor taxa de mortalidade na população abaixo de 40 anos. (CHEN et al., 2020)

Outro aspecto curioso da COVID-19 é a plêiade de sintomas distintos que podem acometer os indivíduos infectados (JIANG et al., 2020), variando de tosse, perda de olfato e paladar, conjuntivite, diarreia e, nos casos mais graves, pneumonia aguda podendo haver um comprometimento sistêmico envolvendo outros órgãos como fígado, rim, intestinos e o cérebro.

Associado a esses fatores descritos, a doença apresenta uma distribuição heterogênea na população, havendo uma predominância de casos assintomáticos, um menor número de casos sintomáticos e entre estes uma pequena porcentagem que evolui

para uma sintomatologia grave, havendo necessidade de internação e cuidados intensivos, podendo resultar em óbito dos pacientes pelo comprometimento dos pulmões e/ou outros órgãos. (KOLIFARHOOD et al., 2020)

Mecanismo de infecção celular pelo SARS-CoV-2

O estudo do mecanismo de penetração nas células permitiu evidenciar que a proteína Spike (S) ancorada no envelope viral interage com o seu receptor *Angiotensin Converting Enzyme* (ACE2) das células de humanos. (LUAN et al., 2020) Dessa maneira, mutações no gene da ACE2 poderiam modular a expressão do receptor ou a eficácia da interação com a proteína S e, consequentemente, a infecção viral. Um estudo realizado comparando a frequência alélica em amostras da China e de diferentes populações da Europa, África e Américas não permitiu identificar mutantes da ACE2 resistentes à ligação com a proteína S. (CAO et al., 2020)

Para que o vírus penetre na célula, deve haver um processamento do complexo proteína S- ACE-2, que consiste numa clivagem pela proteínase Serina Protease Transmembranar 2 (TMPRSS2), de forma que o gene que codifica a TMPRSS2 também poderia ser um candidato envolvido na suscetibilidade à infecção. Um estudo feito com pacientes da Itália investigou a presença de variantes raros e a frequência de polimorfismo dos genes ACE2 e TMPRSS2, mas a comparação com dados de população asiática não permitiu associar o gene ACE2 com a severidade da doença. Todavia, os dados indicaram que o gene da proteinase TMPRSS2 poderia ser um modulador da infecção. Entretanto, resta ainda a comprovação experimental usando estudos com pacientes com diferentes formas clínicas da COVID-19. (ASSELTA et al., 2020)

Por outro lado, um estudo mais recente de variantes de ACE2 na Itália, com base em 7 mil exomas de cinco centros do Network of Italian Genomes (NIG), mostrou algumas mudanças inéditas na sequência de aminoácidos da proteína, que podem afetar a clivagem proteica e a estabilidade e processamento do complexo com a ACE2, podendo afetar a internalização do vírus. Assim, poderia haver uma predisposição genética que explicaria as diferenças clinicas entre os indivíduos. (BENETTI et al., 2020)

Genética e suscetibilidade à infecção pelo SARS-CoV-2

Diante do quadro de espectros variáveis da COVID-19, surge o questionamento da existência de uma predisposição genética associada às diferentes manifestações clínicas da doença. (DARBEHESHTI; REZAEI, 2020) Perguntas como – por que apenas uma parte dos indivíduos infectados evolui para as formas graves, ou por que apenas algumas crianças evoluem para a forma grave, sendo a maioria delas assintomáticas, ou ainda, por que a evolução para quadros graves e óbitos são maiores em homens do que em mulheres –, apontam para a possibilidade de que fatores genéticos estejam envolvidas na suscetibilidade à COVID-19, seja conferindo resistência ou exacerbando a infecção, tal como descrito em outras viroses. Todavia, a despeito da grande quantidade de trabalhos focados na COVID-19, há poucos estudos sobre genes específicos envolvidos na suscetibilidade genética à doença. Sabemos que algumas comorbidades descritas, como diabetes e obesidade têm um componente genético.

O estudo da distribuição de pacientes infectados com o SARS-CoV-2 em função do grupo sanguíneo mostrou que indivíduos do grupo A apresentam um maior risco, enquanto indivíduos

do grupo O têm menor risco. (LI, J. et al., 2020) Essa é uma observação interessante pois a COVID-19 está associada com coagulopatia (TANG et al., 2020) e o risco de trombose é menor em pacientes do grupo sanguíneo O. Assim, indivíduos do grupo A devem ser alertados para uma maior predisposição a contrair a COVID-19 e ao maior risco de trombose se infectados.

A diferença de suscetibilidade de indivíduos a doenças infecciosas tem na resposta imune um componente importante. Os alelos do sistemas Antígenos Leucocitários Humanos (HLA) são componentes importantes na apresentação de antígenos e, consequentemente, na resposta imune. Um estudo *in silico* mostrou a existência de alelos que poderiam ser associados a formas mais graves da COVID-19. (NGUYEN et al., 2020) Entretanto, por se tratar de um estudo unicamente computacional, há a necessidade de comprovação por dados experimentais, mas o mapeamento do sistema HLA poderia ser uma ferramenta útil na predição da gravidade de casos de COVID-19.

Um ponto que tem sido discutido é a influência da ancestralidade na pré-disposição à COVID-19. Em um editorial da *The BMJ*, é discutido que negros parecem ser mais afetados pela doença. (KHUNTI, 2020) Essa é uma questão importante, pois pode ser o reflexo de diferenças socioeconômicas. Determinar a base genética desse dado é importante, sobretudo para os países africanos. Um estudo com uma coorte de mais de 500 mil indivíduos do Biobanco do Reino Unido, com 669 pacientes positivos para de COVID-19, mostrou que descartados os eventuais fatores de interferência – *confounders* –, o risco da COVID-19 para negros é cerca de três vezes maior que para brancos, sendo observado que asiáticos também apresentavam maior risco que brancos. (KOLIN et al., 2020)

Uma observação geral da COVID-19 é que pacientes do sexo masculino são mais seriamente afetados, independentemente da prevalência ou da idade. (JIN et al., 2020; LA VIGNERA et al., 2020)

Indivíduos do sexo feminino mostram uma resposta imune, tanto inata quanto adaptativa, mais resistente a infecções virais do que indivíduos do sexo masculino, possivelmente pelo maior número de genes envolvidos na resposta imune nos dois cromossomos X que possuem. (KLEIN et al., 2020) Outro fator que pode estar envolvido é que o gene ACE2 está localizado nos cromossomos X. É interessante notar que o nível de ACE2 circulante, o receptor para o SARS-CoV-2, é maior em homens do que em mulheres e em pacientes diabéticos. (PATEL; VELKOSKA; BURRELL, 2020) Ainda mais, um estudo do perfil de expressão dos genes envolvidos na penetração do vírus – ACE2 e os genes da proteinase TMPRSS2 – mostrou que o gene ACE2 tem um grande número de variantes e que em machos as variantes são mais definidas e determinantes. Dessa forma, os machos, por serem hemizigotos, são mais suscetíveis que as fêmeas que são heterozigotas. (DARBANI, 2020) Um estudo dessas variantes e a busca de correlação com a severidade da COVID-19 poderá servir, no futuro, como um teste de prognóstico clínico.

Um aspecto da COVID-19, que chamou a atenção inicialmente na China e depois em outros países por onde a pandemia se alastrou, é que em crianças a doença raramente evolui para as formas mais graves, havendo uma maioria de casos assintomáticos ou formas brandas da virose. (LUDVIGSSON, 2020) O estudo da COVID-19 em crianças pode indicar caminhos para a melhor compreensão da patologia. Entretanto, há uma porcentagem das crianças que evolui para formas mais graves, apresentando um quadro de hiperinflamação, similar à síndrome de Kawasaki. (LOOMBA; VILLARREAL; FLORES, 2020) Na cidade de Bergamo, foi observado um aumento de mais de 30 vezes em casos da doença de Kawasaki, associados à COVID-19. (VERDONI et al., 2020) Essa doença ainda tem a sua etiologia não bem estabelecida, mas parece ter uma associação com o gene da Inositol-Tri-Fosfato-3-Quinase C

(ITPKC) que está envolvido em uma via de sinalização, dependente de cálcio, que limita a atividade de células T do sistema imune. Assim, seria importante investigar a expressão desse gene nos casos graves em crianças.

Estudos genômicos e COVID-19

Como relatado anteriormente, algumas evidências para uma pré-disposição genética para a COVID-19 podem ser inferidas intuitivamente pela amplitude de sintomas e respostas dos humanos ao vírus SARS-CoV-2. Novos fatores de risco deverão ser identificados com estudos mais amplos e abrangentes que estão sendo feitos em larga escala. Uma dessas iniciativas é o *Host Genetics Initiative*. (THE COVID-19..., 2020) Essa iniciativa aglutina pesquisadores das áreas de genética, bioinformática, epidemiologia, entre outras. Há várias instituições internacionais e bancos de dados genômicos associados nessa rede que conta com mais de 170 estudos em vários países e todos os continentes. O objetivo é promover a cooperação e o compartilhamento de dados para fortalecer a pesquisa em genética humana relacionada à COVID-19, estudando os determinantes da doença, suscetibilidade e severidade da mesma. Além disso, disponibilizam protocolos e oferecem uma plataforma para o compartilhamento de dados.[2]

Uma outra iniciativa global de compartilhamento e análise de dados em grande escala é a *Covid Human Genetic Effort*.[3] Essa iniciativa tem um foco particular em erros inatos da imunidade e variações raras ou monogenéticas que podem levar ao agravamento da COVID-19. O alvo principal é o estudo de pacientes com menos de 50 anos que apresentam manifestações graves da

2 Ver em: https://www.covid19hg.org/.

3 Vide: https://www.covidhge.com/.

COVID-19. Há outras várias iniciativas regionais como: o estudo Genetics of Mortality in Critical Care (GenOMICC) em pacientes da COVID-19, no Reino Unido;[4] o Regional Genomes Canada;[5] ou ainda a plataforma europeia Global Initiative on Sharing All Influenza Data (GISAID)[6] para compartilhamento de dados sobre diversas viroses, incluindo a COVID-19, disponibilizando dados de sequência, dados clínicos, epidemiológicos, bem como geográficos e de vetores. No Brasil, foi criada a Corona-ômica-BR envolvendo várias instituições como o Laboratório Nacional de Computação Científica (LNCC), a Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), a Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) e a Universidade de São Paulo (USP).

Conclusão e perspectivas

Percebe-se que os avanços na pesquisa com a COVID-19 são notados diariamente pelo grande volume de publicações em periódicos ou em repositórios de pré-publicação, como o *BioRxiv*,[7] ou o *MedRxiv*.[8] Os estudos voltados para a compreensão dos fatores genéticos ainda são poucos, explicado pelo pouco tempo em que a COVID-19 está estabelecida entre nós, mas os estudos com coortes de pacientes e os estudos dos grandes bancos de dados permitirão avanços importantes, podendo levar à identificação de novos alvos para o combate a essa grave pandemia.

4 Ver em: https://www.genomicsengland.co.uk/covid-19/.

5 Ver: https://www.genomecanada.ca/en/programs/covid-19-regional-genomics.

6 www.gisaid.org.

7 www.bioRxiv.org.

8 www.medrxiv.org.

Referências

ASSELTA, R. *et al.* ACE2 and TMPRSS2 variants and expression as candidates to sex and country differences in COVID-19 severity in Italy. *MedRxiv*, [*s. l.*], 2020. DOI: https://doi.org/10.1101/2020.03.30.20047878. Disponível em: https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.30.20047878v2. Acesso em: 1 jun. 2020.

BENETTI, E. *et al.* ACE2 gene variants may underlie interindividual variability and susceptibility to COVID-19 in the Italian population, *MedRxiv*, [*s. l.*], 2020. DOI: https://doi.org/10.1101/2020.04.03.20047977. Disponível em: https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.03.20047977v3. Acesso em: 10 jun. 2020.

CAO, Y. *et al.* Comparative genetic analysis of the novel coronavirus (2019-nCoV/SARS-CoV-2) receptor ACE2 in different populations. *Cell Discovery*, London, v. 6, n. 11, 2020. DOI: https://doi.org/10.1038/s41421-020-0147-1. Disponível em: https://www.nature.com/articles/s41421-020-0147-1. Acesso em: 10 jun. 2020.

CHEN, N. *et al.* Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: A descriptive study. *The Lancet*, London, v. 395, n. 10223, p. 507-513, 2020. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7. Disponível em: https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S0140-6736%2820%2930211-7. Acesso em: 10 jun. 2020

(THE) COVID-19 Host Genetics Initiative, a global initiative to elucidate the role of host genetic factors in susceptibility and severity of the SARS-CoV-2 virus pandemic. *European Journal of Human Genetics*, London, v. 28, p. 715-718, 2020. DOI: https://doi.org/10.1038/s41431-020-0636-6. Disponível em: https://www.nature.com/articles/s41431-020-0636-6.pdf. Acesso em: 10 jun. 2020.

DARBANI, B. The Expression and Polymorphism of Entry Machinery for COVID-19 in Human: Juxtaposing Population Groups, Gender, and Different Tissues. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, Basel, v. 17, n. 10, 2020.

DARBEHESHTI, F.; REZAEI, N. Genetic Predisposition Models to COVID-19 Infection. *Medical Hypotheses*, Penrith, v. 142, p. 1-2, 2020. DOI: https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.109818. Disponível em: https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0306987720307726?token=2BE1737EFC30FC75D1679B0BFB24B24C3F07D1FAB15B57E6BF71424619887D4B83353A460CACF40DB40196CAC90D8619. Acesso em: 10 jun. 2020.

JIANG, F. *et al.* Review of the Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Journal of General Internal Medicine*, [Philadelphia], v. 35, n. 5, p. 1545-1549, 2020. DOI: 10.1007/s11606-020-05762-w. Disponível em: https://link.springer.com/article/10.1007/s11606-020-05762-w. Acesso em: 10 jun. 2020.

JIN, J. M. *et al*. Gender Differences in Patients With COVID-19: Focus on Severity and Mortality. *Front Public Health*, Lausanne, v. 8, p. 1-6, 2020. DOI: 0.3389/fpubh.2020.00152. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7201103/pdf/fpubh-08-00152.pdf. Acesso em: 10 jun. 2020.

KHUNTI, K. Is ethnicity linked to incidence or outcomes of covid-19? *BMJ*, London, n. 369, p. 1-2, 2020. DOI: https://doi.org/10.1136/bmj.m1548. Disponível em: https://www.bmj.com/content/bmj/369/bmj.m1548.full.pdf. Acesso em: 10 jun. 2020.

KLEIN, S. L.; FLANAGAN, K. L. Sex differences in immune responses. *Nature Reviews Immunology*, London, v. 16, n. 10, p. 626-638, 2016. DOI: 10.1038/nri.2016.90. Disponível em: https://www.nature.com/articles/nri.2016.90.pdf?origin=ppub Acesso em: 10 jun. 2020.

KOLIFARHOOD, G. *et al.* Epidemiological and Clinical Aspects of COVID-19; a Narrative Review. *Archives of Academic Emergency Medicine*, [Tehran], v. 8, n. 1, 2020.

KOLIN, D. A.; KULM, S.; ELEMENTO, O. Clinical and Genetic Characteristics of COVID-19 Patients from UK Biobank. *MedRxiv*, [*s. l.*], 2020. DOI: https://doi.org/10.1101/2020.05.05.20075507. Disponível em: https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.05.05.20075507v1.full.pdf+html. Acesso em: 10 jun. 2020.

LA VIGNERA, S. *et al.* Sex-Specific SARS-CoV-2 Mortality: Among Hormone-Modulated ACE2 Expression, Risk of Venous Thromboembolism and Hypovitaminosis D. *International journal of molecular Sciences*, v. 21, n. 8, 2020. DOI: 10.3390/ijms21082948. Disponível em: https://www.mdpi.com/1422-0067/21/8/2948. Acesso em: 10 jun. 2020.

LI, J. *et al.* Association between ABO blood groups and risk of SARS-Cov-2 pneumonia. *British Journal of Haematology*, Oxford, v. 190, n. 1, p. 24-27, 2020. DOI: https://doi.org/10.1111/bjh.16797. Disponível em: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bjh.16797. Acesso em: 10 jun. 2020.

LI, Q. *et al.* Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus–Infected Pneumonia. *The New England Journal of Medicine*, Boston, v. 382, n. 13, p. 1199-1207, 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa2001316. Disponível em: https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa2001316.Í Acesso em: 10 jun. 2020.

LOOMBA, R.; VILLARREAL, E.; FLORES, S. COVID-19 and Kawasaki syndrome: should we really be surprised? *Cardiology in the Young*, Cambridge, v. 30, n. 7, p. 1059-1060, 2020. Disponível em: https://www.cambridge.org/core/journals/cardiology-in-the-young/article/covid19-and-kawasaki-syndrome-should-we-really-be-surprised/2AD153D73A34F46B580097685BD403D2. Acesso em: 10 jun. 2020.

LUAN, J. *et al.* Spike protein recognition of mammalian ACE2 predicts the host range and an optimized ACE2 for SARS-CoV-2 infection. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, New York, v. 526, n. 1, p. 165-169, 2020. DOI:10.1016/j.bbrc.2020.03.047. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006291X2030526X. Acesso em: 10 jun. 2020.

LUDVIGSSON, J. F. Systematic review of COVID-19 in children shows milder cases and a better prognosis than adults. *Acta Paediatrica*, Oslo, v. 109, n. 6, p. 1088-1095, 2020.

MENG, L. V. *et al*. Coronavirus disease (COVID-19): a scoping review. *Euro Surveillance*; Stockholm, v. 25, n. 15, Apr. 2020. DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.15.2000125. Disponível em: https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.15.2000125. Acesso em: 10 jun. 2020.

NGUYEN, A. *et al.* Human leukocyte antigen susceptibility map for SARS-CoV-2. *Journal of Virology*, [*s. l.*], v. 94, n. 13, p. 1-12, July 2020. DOI: 10.1128/JVI.00510-20. Disponível em: https://jvi.asm.org/content/94/13/e00510-20. Acesso em: 10 jun. 2020.

PATEL, S. K; VELKOSKA, E.; BURRELL, L. M. Emerging markers in cardiovascular disease: where does angiotensin-converting enzyme 2 fit in? *Clinical and Experimental Pharmacology & Physiology*, Oxford, v. 40, n. 8, p. 551-559, Aug. 2013. DOI: 10.1111/1440-1681.12069. Disponível em: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/1440-1681.12069. Acesso em: 10 jun. 2020.

TANG, N. *et al.* Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, Oxford, v. 18, n. 4, p. 844-847, 2020.

VERDONI, L. *et al.* An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study [published online ahead of print, 2020 May 13]. *The Lancet*, London, v. 395, n. 10239, p. 1771-1778, 2020. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31103-X. Disponível em: https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)31103-X/fulltext. Acesso em: 10 jun. 2020.

ZHAO, J. *et al.* Relationship between the ABO Blood Group and the COVID-19 Susceptibility. *MedRxiv*, [*s. l.*], Mar. 2020. DOI: 10.1101/2020.03.11.20031096. Disponível em: https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.11.20031096v2. Acesso em: 10 jun. 2020.

ZHU, N. *et al.* A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *The New England Journal of Medicine*, Boston, v. 382, n. 8, p. 727-733, 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa2001017. Disponível em: https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2001017. Acesso em: 10 jun. 2020.

Cap. 4

Resposta imune humoral na COVID-19

Pablo Rafael S. Oliveira[1]
Natália Machado Tavares[2]

1 Biólogo, mestre e doutor em Ciências pela Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz). Professor do Instituto de Biologia da Universidade Federal da Bahia (UFBA). Pesquisador colaborador do Centro de Integração de Dados e Conhecimentos para Saúde (Cidacs) da Fiocruz. Investiga os aspectos genéticos, imunológicos e epidemiológicos de doenças infecciosas.

2 Tem graduação em Biologia, mestrado e doutorado em Patologia, todos pela Universidade Federal da Bahia (UFBA). É pesquisadora em saúde pública da Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) e atua em linhas de pesquisa sobre imunidade inata em doenças infecciosas/inflamatórias e comorbidades.

OLIVEIRA, P. R. S.; TAVARES, N. M. Resposta imune humoral na COVID-19. *In*: BARRAL-NETTO, M.; BARRETO, M. L.; PINTO JUNIOR, E. P.; ARAGÃO, E. (org.). *Construção de conhecimento no curso da pandemia de COVID-19*: aspectos biomédicos, clínico-assistenciais, epidemiológicos e sociais. Salvador: Edufba, 2020. v. 1. https://doi.org/10.9771/9786556300443.004.

Introdução

Diversos estudos foram conduzidos com o objetivo de explorar a resposta imunológica na COVID-19. (BAO et al., 2020; PARK; IWASAKI, 2020; WEN et al., 2020) No entanto, a magnitude e a duração das respostas de anticorpos contra o SARS-CoV-2 ainda não são bem compreendidas. Apesar de um grande número de estudos evidenciar que a infecção induz imunidade protetora, outros estudos sugerem que alguns pacientes com COVID-19 podem não apresentar quantidades detectáveis de Anticorpos Neutralizantes (nAb) e Imunoglobulina G (IgG) contra o vírus e que, mesmo em pacientes hospitalizados, a concentração plasmática de nAb pode ser extremamente baixa. (HUANG et al., 2020; WU et al., 2020) Recentemente, Long e demais autores (2020) observaram que indivíduos que não desenvolvem sintomas (n=37) da COVID-19 apresentam resposta humoral mais fraca ao SARS-CoV-2 do que aqueles sintomáticos (n=37). Nesse pequeno estudo, 40% dos assintomáticos e cerca de 13% dos sintomáticos apresentaram níveis indetectáveis de anticorpos IgG na fase convalescente inicial. Apesar disso, é importante ressaltar que baixas concentrações de nAbs podem exercer efeitos protetores. De fato, Robbiani e demais autores (2020) sugerem que

mesmo níveis baixos de anticorpos podem ser suficientes para neutralizar o SARS-CoV-2. Considerando as limitações e os resultados divergentes dos estudos citados, são necessárias investigações adicionais sobre a indução e duração da resposta protetora de anticorpos frente à infecção pelo SARS-CoV-2.

Nesse sentido, estudos envolvendo outros coronavírus que infectam humanos podem fornecer pistas importantes. A glicoproteína *spike* (S) da superfície viral está presente nos coronavírus SARS-CoV-1 e SARS-CoV-2, que pertencem ao mesmo sub-gênero *Sarbecovirus*, compartilhando cerca de 80% de similaridade na sequência de aminoácidos. (WALLS et al., 2019) Assim, já foi relatado que um anticorpo monoclonal gerado em um indivíduo infectado pelo SARS-CoV-1 potencialmente neutraliza o SARS-CoV-2 e outros sarbecovírus. Esse estudo demonstrou que o anticorpo S309 reconhece um epítopo da proteína S altamente conservado entre os sarbecovírus. Além da atividade neutralizante, esse anticorpo parece recrutar mecanismos efetores e ter efeito sinérgico com outros anticorpos, potencializando o controle da infecção. (PINTO et al., 2020)

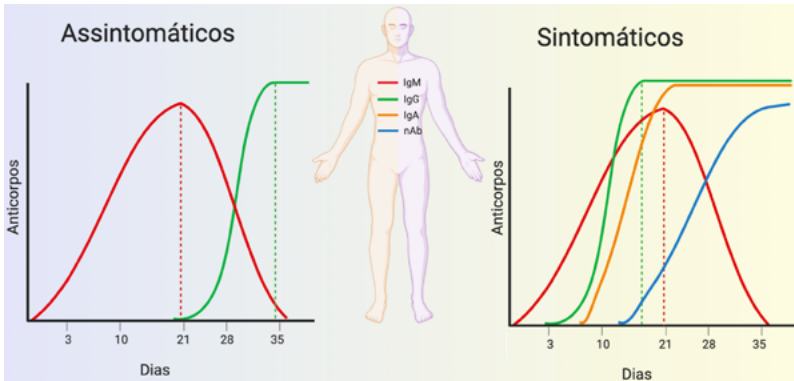
Outros estudos também identificaram reatividade cruzada de anticorpos contra a proteína N (nucleocapsídeo) do SARS-CoV-1 e SARS-CoV-2, que compartilham cerca de 90% de similaridade na sequência de aminoácidos. (GUO et al., 2020; OKBA et al., 2020) Esses estudos sugerem, então, que a exposição prévia a outros sarbecovírus pode gerar uma resposta anticórpica com algum grau de reatividade cruzada, mitigando o risco de escape viral. No entanto, ensaios para determinar a afinidade desses anticorpos indicaram que ela é muito baixa, sendo pouco provável que essa reatividade cruzada tenha alguma função protetora contra o SARS-CoV-2. (EMMENEGGER et al., 2020)

Além de apresentar grande semelhança genética com outros *betacoronavírus*, o SARS-CoV-2 pode causar síndrome respiratória

grave em seres humanos, quadro clínico muito semelhante ao observado em infecções pelos vírus SARS-CoV-1 e MERS-CoV. (CHAN et al., 2020; YANG et al., 2020) Estudos mostram que, embora os títulos de Imunoglobulina M (IgM) e IgG contra SARS-CoV-1 ou MERS-CoV aumentem substancialmente durante as primeiras semanas após o início dos sintomas, as concentrações plasmáticas de IgM diminuem gradualmente durante o primeiro mês de infecção, o que não ocorre em relação às concentrações plasmáticas de IgG. (HSUEH et al., 2004; SPANAKIS et al., 2014) Adicionalmente, foi observado que pacientes recuperados da doença causada pelo MERS-CoV apresentaram níveis detectáveis de IgG até um ano após o início dos sintomas. (CHOE et al., 2017) Cao e demais autores (2007) relataram que os títulos de IgG e nAb para o SARS-CoV-1 atingem as maiores concentrações no quarto mês após a infecção e que a maioria dos pacientes apresentam quantidades detectáveis desses anticorpos no plasma por pelo menos três anos.

Em relação ao SARS-CoV-2, estudos recentes observaram aumentos graduais das concentrações plasmáticas de IgM e IgG, acompanhando a evolução da infecção. (LONG et al., 2020; ZHANG et al., 2020) Nesse contexto, anticorpos IgM podem ser identificados no plasma de pacientes após três dias de infecção, com pico observado em duas ou três semanas, mantendo níveis detectáveis após um mês. (XIAO; GAO; ZHANG, 2020) De outro modo, anticorpos IgG anti-SARS-CoV-2 podem ser detectados já no quarto dia após a infecção, com pico sendo atingido, em média, após 17 dias (Figura 1). De acordo com Hou e demais autores (2020), altas concentrações de IgG foram detectadas no plasma de pacientes com COVID-19 dois meses após a infecção (período de duração do estudo). Outro estudo evidenciou que na COVID-19, a resposta de IgA sérica é mais intensa e persistente do que a resposta de IgM, podendo ser detectada na primeira semana após

o início dos sintomas em 75% dos pacientes. Além disso, o pico da resposta de Imunoglobulina A (IgA) foi identificado entre 20 e 22 dias após o aparecimento dos sintomas e esses níveis elevados foram mantidos por mais de 40 dias. (PADOAN et al., 2020)

Figura 1 *– Soroconversão dos anticorpos produzidos em indivíduos assintomáticos e sintomáticos com COVID-19*

Fonte: elaborada pelos autores.[3]

Nota: Indivíduos assintomáticos podem apresentar títulos de IgM após contato com o vírus, no entanto os títulos de IgG parecem ser mais tardios. Nos indivíduos sintomáticos, os títulos de IgM e IgG podem estar associados a gravidade da doença e o desenvolvimento clínico. Os títulos de IgA demonstram ser mais intensos do que os de IgM, sendo observado até mais de 40 dias após o início dos sintomas. Os nAbs (neutralizantes) apresentam títulos proporcionais ao IgG, surgindo a partir da segunda semana após os sintomas. Em vermelho, a curva da imunoglobulina M (IgM), em verde, a imunoglobulina G (IgG), em amarelo, a imunoglobulina A (IgA) e, em azul, os anticorpos neutralizantes (nAb).

3 Design gráfico de Sara Nunes.

Resposta de anticorpos e o curso clínico da infecção pelo SARS-CoV-2

Embora os títulos de anticorpos sejam geralmente usados como preditores de proteção, foi observado que altos títulos de anticorpos e soroconversão precoce têm correlação com a gravidade da doença em pacientes infectados com o vírus SARS-CoV-1. (LEE et al., 2020) Além disso, foi demonstrado que as concentrações plasmáticas de IgM e IgG são associadas ao curso clínico e à gravidade da doença causada pelo MERS-CoV. (ALSHUKAIRI et al., 2016) Achados semelhantes já foram descritos no contexto da infecção pelo SARS-CoV-2, cuja indução da resposta anticórpica nem sempre é acompanhada de redução do RNA viral, especialmente em pacientes com quadro clínico grave. Ademais, foi observada uma correlação positiva entre a gravidade da doença e os títulos de anticorpos, sugerindo que apresentar altos títulos de anticorpos pode ser considerado um fator de risco para evolução com quadro crítico da doença. (ZHAO et al., 2020) Diante das limitações do estudo que podem ter influenciado essa análise, investigações específicas para identificar a relevância clínica dos títulos de anticorpos contra SARS-CoV-2 e o desfecho da doença são necessários.

Em estudo recente sobre a cinética da resposta de anticorpos durante a COVID-19, Tan e demais autores (2020) observaram que a soroconversão de IgM acontece praticamente ao mesmo tempo em casos graves e não graves, mas que a soroconversão de IgG ocorre mais precocemente em casos graves. Em outro estudo, Hou e demais autores (2020) observaram que, nos indivíduos com sintomas leves, os títulos de IgG se mantiveram altos ao longo de todo o período estudado, enquanto os títulos de IgM diminuíram após a recuperação desses pacientes. Nesse mesmo estudo, foi relatado aumento das concentrações de IgM e diminuição das concentrações de anticorpos IgG anti-SARS-CoV-2 em pacientes em estado crítico.

Esses e outros estudos indicam que a grande maioria dos indivíduos recuperados da COVID-19 rapidamente produz anticorpos com funções neutralizantes em resposta a diferentes proteínas virais. Os títulos desses anticorpos variam amplamente entre os indivíduos, provavelmente devido à carga viral e manifestações clínicas mais leves ou graves. No entanto, uma parcela sequer apresenta níveis detectáveis de anticorpos neutralizantes. Um estudo que avaliou a resposta imune humoral de 14 pacientes que foram hospitalizados com COVID-19 e se recuperaram da doença, relatou que um desses pacientes não apresentou atividade neutralizante no soro. (NI et al., 2020) A despeito da presença de IgM, esse paciente não apresentou produção detectável de IgG ou IgG1. Por outro lado, sua resposta de células T apresentava características funcionais contra o SARS-CoV-2, sugerindo que a resposta imune celular também pode ter papel decisivo no desfecho da doença.

Outro estudo identificou que indivíduos assintomáticos apresentam resposta humoral mais tardia ou não apresentam soroconversão. (YONGCHEN et al., 2020) Dos cinco indivíduos avaliados, apenas um desenvolveu resposta anticórpica (IgG) após três semanas do diagnóstico. Os demais indivíduos assintomáticos não apresentaram soroconversão até quatro semanas após o diagnóstico (Figura 1). Por outro lado, todos os pacientes hospitalizados avaliados nesse estudo apresentaram soroconversão ainda durante a internação ou durante o período de seguimento do estudo. (YONGCHEN et al., 2020) A ausência de resposta imune humoral poderia ser explicada pela eficiência da resposta imune inata local ou pela produção de IgA (CERVIA et al., 2020) nas mucosas expostas a baixas cargas virais. Esses fenômenos levariam a uma resolução precoce da infecção através de fagócitos residentes, sem indução de resposta imune adaptativa.

O papel de anticorpos neutralizantes na infecção pelo SARS-CoV-2

De modo geral, as respostas de anticorpos contra vírus envelopados, como os coronavírus, são tipicamente induzidas com resposta primária e secundária, compostas por IgM, IgG (IgG3, IgG1) e IgA para glicoproteínas do capsídeo viral e nucleoproteínas. Nesse contexto, Amanat e demais autores (2020) identificaram que IgG3 representa o subtipo dominante de anticorpos durante a infecção pelo SARS-CoV-2. Foi observado também que os títulos de IgG no soro de pacientes com COVID-19 apresentam forte correlação com anticorpos que neutralizam a replicação viral em culturas de células (WÖLFEL et al., 2020; ZHAO et al., 2020) e que nAbs específicos para o SARS-CoV-2 são encontrados em mais de 90% dos pacientes em até duas semanas após o início dos sintomas (Figura 1). (WU et al., 2020) De modo geral, os nAbs são definidos *in vitro* por suas capacidades em bloquear a fusão ou a entrada do patógeno na célula-alvo. (IWASAKI; YANG, 2020)

Como a entrada do SARS-CoV-2 nas células-alvo depende da interação entre a glicoproteína viral S (*spike*) e o receptor celular Enzima Conversora da Angiotensina 2 (ECA2), nAbs específicos para a proteína S – sobretudo, para o Domínio de Ligação ao Receptor (RBD) – podem efetivamente suprimir a disseminação do vírus. De fato, estudos prévios identificaram anticorpos eficazes na neutralização do SARS-CoV-1 (*in vitro* e *in vivo*), que reconhecem o domínio RBD da glicoproteína S do vírus. (BERRY et al., 2004; TER MEULEN et al., 2006) Ou e demais autores (2020) demonstraram que um anticorpo recombinante conhecido como T62 (anti-SARS-CoV-1 S) inibe a entrada do SARS-CoV-1 em células que expressam ECA2 (293/hECA2). Recentemente, foram isolados e clonados dois nAbs (CA1 e CB6) do plasma de um paciente com COVID-19 (SHI et al., 2020), esses anticorpos apresentam forte

capacidade neutralizante *in vitro*. Além disso, o anticorpo monoclonal CB6, que reconhece um epítopo no domínio RBD da glicoproteína S do SARS-CoV-2, foi eficaz no combate à infecção em macacos *rhesus*. Em estudo similar, Ju e demais autores (2020) identificaram dezenas de anticorpos capazes de neutralizar o SARS-CoV-2, cujos efeitos práticos também estão relacionados ao bloqueio da ligação do domínio RBD da glicoproteína S do vírus ao receptor celular ECA2. Os autores relataram ainda que nem os anticorpos isolados anti-SARS-CoV-2 nem o plasma dos indivíduos infectados reagiram de forma cruzada com as glicoproteínas S dos vírus SARS-CoV-1 ou MERS-CoV. Um estudo anterior já havia observado potencial limitado de neutralização cruzada entre soros convalescentes de SARS-CoV-1 e SARS-CoV-2, indicando que os anticorpos produzidos por indivíduos previamente recuperados de infecção por SARS-CoV-1 não teriam capacidade de proteger contra a infecção por SARS-CoV-2, ou vice-versa. (OU et al., 2020)

Agravamento da COVID-19 mediado por anticorpos?

Além da capacidade de neutralização e de outras funções protetoras, os anticorpos podem interagir com outros componentes do sistema imune, incluindo fatores do sistema complemento, fagócitos e células NK, promovendo a infecção de células-alvo e causando o agravamento de doenças. Esse tipo de resposta mediada por anticorpos, conhecida como Agravamento Dependente de Anticorpos (ADE), sigla em inglês para *antibody-dependent enhancement*), já foi descrita na infecção pelo vírus da dengue (KLIKS et al., 1988), além de ter sido demonstrada no contexto da infecção pelo SARS-CoV-1. (JAUME et al., 2011; YASUI et al., 2014) Na doença causada pelo SARS-CoV-1, os complexos vírus-anticorpo podem amplificar a resposta inflamatória pela ativação de células mielóides

através de receptores Fragmento Cristalizável (Fc). (WANG et al., 2014) Além disso, a maior captação do vírus por macrófagos através do ADE pode levar ao aumento da produção de Fator de Necrose Tumoral (TNF) e Interleucina 6 (IL-6). Foi demonstrado em camundongos infectados com SARS-CoV-1 que a ocorrência de ADE é associada à diminuição dos níveis de citocinas anti-inflamatórias IL-10 e Fator de transformação do crescimento beta (TGFβ) e ao aumento dos níveis das quimiocinas pró-inflamatórias CCL2 e CCL3. (YASUI et al., 2008)

Dessa forma, considerando todos esses aspectos, será importante investigar a ocorrência de ADE na COVID-19. Os resultados desses estudos serão determinantes para o direcionamento de estratégias terapêuticas ou profiláticas com base em anticorpos neutralizantes monoclonais e plasma convalescente, além de impactar na seleção de antígenos para vacinas contra o SARS-CoV-2.

Referências

ALSHUKAIRI, A. N. *et al.* Antibody response and disease severity in healthcare worker MERS survivors. *Emerging Infectious Diseases*, Atlanta, v. 22, n. 6, p. 1113-1115, 2016. DOI: 10.3201/eid2206.160010. Disponível em: https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/22/6/16-0010_article. Acesso em: 29 jul. 2020.

AMANAT, F. *et al.* A serological assay to detect SARS-CoV-2 seroconversion in humans. *Nature Medicine*, New York, v. 26, p. 1033-1036, 2020. DOI: 10.1101/2020.03.17.20037713. Disponível em: https://www.nature.com/articles/s41591-020-0913-5. Acesso em: 29 jul. 2020.

BAO, L. *et al.* Lack of Reinfection in Rhesus Macaques Infected with SARS-CoV-2. *BioRxiv*, [*s. l.*], 2020. DOI: 10.1101/2020.03.13.990226. Disponível em: https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.03.13.990226v2. Acesso em: 29 jul. 2020.

BERRY, J. D. *et al.* Development and characterisation of neutralising monoclonal antibody to the SARS-coronavirus. *Journal of Virology Methods*, Amsterdam, v. 120, n. 1, p. 87-96, 2004. DOI: 10.1016/j.jviromet.2004.04.009. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0166093404001272?via%3Dihub. Acesso em: 29 jul. 2020.

CAO, W. C. *et al.* Disappearance of antibodies to SARS-associated coronavirus after recovery. *New England Journal of Medicine*, Boston, v. 357, n. 11, p. 1162-1163, 2007. DOI: 10.1056/NEJMc070348. Disponível em: https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc070348. Acesso em: 29 jul. 2020.

CERVIA, C. *et al.* Systemic and mucosal antibody secretion specific to SARS-CoV-2 during mild versus severe COVID-19. *BioRxiv*, [*s. l.*], 2020. DOI: https://doi.org/10.1101/2020.05.21.108308. Disponível em: https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.05.21.108308v1. Acesso em: 29 jul. 2020.

CHAN, J. F. W. *et al.* Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan. *Emerging Microbes & Infections*, Atlanta, v. 9, n. 1, p. 221-236, 2020. DOI: 10.1080/22221751.2020.1719902. Disponível em: https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/22221751.2020.1719902. Acesso em: 29 jul. 2020.

CHOE, P. G. *et al.* MERS-CoV antibody responses 1 year after symptom onset, South Korea, *Emerging Microbes & Infections*, Atlanta, v. 23, n. 7, p. 1079-1084, 2017. DOI: 10.3201/eid2307.170310. Disponível em: https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/23/7/17-0310_article. Acesso em: 29 jul. 2020.

EMMENEGGER, M. *et al.* Population-wide evolution of SARS-CoV-2 immunity tracked by a ternary immunoassay. *MedRxiv*, [*s. l.*], 2020. DOI: https://doi.org/10.1101/2020.05.31.20118554. Disponível em: https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.05.31.20118554v2. Acesso em: 29 jul. 2020.

GUO, L. *et al.* Profiling Early Humoral Response to Diagnose Novel Coronavirus Disease (COVID-19). *Clinical Infectious Diseases*, Chicago, 2020. DOI: 10.1093/cid/ciaa310. Disponível em: https://academic.oup.com/cid/article/71/15/778/5810754. Acesso em: 29 jul. 2020.

HOU, H. *et al.* Detection of IgM and IgG antibodies in patients with coronavirus disease 2019. *Clinical & Translational Immunology*, London, v. 9, n. 5, p. e01136, 2020. DOI: 10.1002/cti2.1136. Disponível em: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/cti2.1136. Acesso em: 29 jul. 2020.

HSUEH, P. R. *et al*. Chronological evolution of IgM, IgA, IgG and neutralisation antibodies after infection with SARS-associated coronavirus. *Clinical Microbiology and Infection*, Paris, v. 10, n. 12, p. 1062-1066, 2004. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2004.01009.x. Disponível em: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1198743X14638477. Acesso em: 29 jul. 2020.

HUANG, A. T. *et al*. A systematic review of antibody mediated immunity to coronaviruses: antibody kinetics, correlates of protection, and association of antibody responses with severity of disease. *MedRxiv*, [*s. l.*], 2020. DOI: 10.1101/2020.04.14.20065771. Disponível em: https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.14.20065771v1. Acesso em: 29 jul. 2020.

IWASAKI, A.; YANG, Y. The potential danger of suboptimal antibody responses in COVID-19. *Nature Reviews Immunology*, London, v. 20, n. 6, p. 339-341, 2020. DOI: 10.1038/s41577-020-0321-6. Disponível em: https://www.nature.com/articles/s41577-020-0321-6. Acesso em: 29 jul. 2020.

JAUME, M. *et al*. Anti-Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Spike Antibodies Trigger Infection of Human Immune Cells via a pH- and Cysteine Protease-Independent Fc R Pathway. *Journal of Virology,* Baltimore, v. 85, n. 20, p. 10582-10597, 2011. DOI: 10.1128/JVI.00671-11. Disponível em: https://jvi.asm.org/content/85/20/10582. Acesso em: 29 jul. 2020.

JU, B. *et al*. Human neutralizing antibodies elicited by SARS-CoV-2 infection. *Nature*, London, 2020. DOI: 10.1038/s41586-020-2380-z. Disponível em: https://www.nature.com/articles/s41586-020-2380-z. Acesso em: 29 jul. 2020.

KLIKS, S. C. *et al*. Evidence that maternal dengue antibodies are important in the development of dengue hemorrhagic fever in infants. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, Mclean, VA, v. 38, n. 2, p. 411-419, 1988. DOI: 10.4269/ajtmh.1988.38.411. Disponível em: http://www.ajtmh.org/content/journals/10.4269/ajtmh.1988.38.411. Acesso em: 29 jul. 2020.

LEE, Y. L. *et al*. Dynamics of anti-SARS-Cov-2 IgM and IgG antibodies among COVID-19 patients. *Journal of Infection*, London, 2020. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.04.019. Disponível em: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0163445320302309. Acesso em: 29 jul. 2020.

LONG, Q. X. *et al*. Clinical and immunological assessment of asymptomatic SARS-CoV-2 infections. *Nature Medicine*, New York, 2020. DOI: 10.1038/s41591-020-0965-6. Disponível em: https://www.nature.com/articles/s41591-020-0965-6. Acesso em: 29 jul. 2020.

NI, L. *et al*. Detection of SARS-CoV-2-Specific Humoral and Cellular Immunity in COVID-19 Convalescent Individuals. *Immunity*, Cambridge, v. 52, n. 6, p. 971-997, 2020. DOI: https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.04.023. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1074761320301813. Acesso em: 29 jul. 2020.

OKBA, N. M. A. *et al*. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2-Specific Antibody Responses in Coronavirus Disease 2019 Patients. *Emerging Infectious Diseases*, Atlanta, v. 26, n. 7, p. 1478-1488, 2020. DOI: 10.3201/eid2607.200841. Disponível em: https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/26/7/20-0841_article. Acesso em: 29 jul. 2020.

OU, X. *et al*. Characterization of spike glycoprotein of SARS-CoV-2 on virus entry and its immune cross-reactivity with SARS-CoV. *Nature Communication*, London, v. 11, n. 1, 2020. DOI: 10.1038/s41467-020-15562-9. Disponível em: https://www.nature.com/articles/s41467-020-15562-9. Acesso em: 29 jul. 2020.

PADOAN, A. *et al*. IgA-Ab response to spike glycoprotein of SARS-CoV-2 in patients with COVID-19: A longitudinal study. *Clinica Chimica Acta*, Amsterdam, v. 507, p. 164-166, 2020. DOI: 10.1016/j.cca.2020.04.026. Disponível em: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0009898120301819. Acesso em: 29 jul. 2020.

PARK, A.; IWASAKI, A. Type I and Type III Interferons - Induction, Signaling, Evasion, and Application to Combat COVID-19. *Cell Host & Microbe*, Cambridge, v. 27, n. 6, p. 870-878, 2020. DOI: 10.1016/j.chom.2020.05.008. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1931312820302900. Acesso em: 29 jul. 2020.

PINTO, D. *et al*. Cross-neutralization of SARS-CoV-2 by a human monoclonal SARS-CoV antibody. *Nature*, London, v. 583, p. 290-295, 2020. Disponível em: https://www.nature.com/articles/s41586-020-2349-y. Acesso em: 29 jul. 2020.

ROBBIANI, D. F. *et al*. Convergent antibody responses to SARS-CoV-2 in convalescent individuals. *Nature*, London, 2020. DOI: 10.1038/s41586-020-2456-9. Disponível em: https://www.nature.com/articles/s41586-020-2456-9. Acesso em: 29 jul. 2020.

SHI, R. *et al*. A human neutralizing antibody targets the receptor binding site of SARS-CoV-2. *Nature*, London, 2020. DOI: 10.1038/s41586-020-2381-y. Disponível em: https://www.nature.com/articles/s41586-020-2381-y. Acesso em: 29 jul. 2020.

SPANANKIS, N. *et al*. Virological and serological analysis of a recent Middle East respiratory syndrome coronavirus infection case on a triple combination antiviral regimen. *International Journal of Antimicrobial Agents*, Amsterdam, v. 44, n. 6, p. 528-532, 2014. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2014.07.026. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0924857914002787?via%3Dihub. Acesso em: 29 jul. 2020.

TAN, W. *et al*. Viral Kinetics and Antibody Responses in Patients with COVID-19. *MedRxiv*, [*s. l.*], 2020. DOI: https://doi.org/10.1101/2020.03.24.20042382. Disponível em: https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.24.20042382v1. Acesso em: 29 jul. 2020.

TER MEULEN, J. *et al*. Human monoclonal antibody combination against SARS coronavirus: Synergy and coverage of escape mutants. *PLoS Medicine*, San Francisco, v. 3, n. 7, p. 1071-1079, 2006. DOI: 10.1371/journal.pmed.0030237. Disponível em: https://journals.plos.org/plosmedicine/article?id=10.1371/journal.pmed.0030237. Acesso em: 29 jul. 2020.

WALLS, A. C. *et al*. Unexpected Receptor Functional Mimicry Elucidates Activation of Coronavirus Fusion. *Cell*, Cambridge, v. 176, n. 5, p. 1026-1039, 2019. DOI: 10.1016/j.cell.2018.12.028. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0092867418316428. Acesso em: 29 jul. 2020.

WANG, S.-F. *et al*. Antibody-dependent SARS coronavirus infection is mediated by antibodies against spike proteins. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, New York, v. 451, n. 2, p. 208-214, 2014. DOI: 10.1016/j.bbrc.2014.07.090. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006291X14013321?via%3Dihub. Acesso em: 29 jun. 2020.

WEN, W. *et al*. Immune cell profiling of COVID-19 patients in the recovery stage by single-cell sequencing. *Cell Discovery*, London, v. 6, n. 31, p. 1-18, 2020. DOI: https://doi.org/10.1038/s41421-020-0168-9. Disponível em: https://www.nature.com/articles/s41421-020-0168-9. Acesso em: 29 jun. 2020.

WÖLFEL, R. *et al*. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature*, London, v. 581, p. 465-469, 2020. DOI: 10.1038/s41586-020-2196-x. Disponível em: https://www.nature.com/articles/s41586-020-2196-x. Acesso em: 29 jun. 2020.

WU, F. *et al*. Neutralizing antibody responses to SARS-CoV-2 in a COVID-19 recovered patient cohort and their implications. *MedRxiv*, [*s. l.*], 2020. DOI: https://doi.org/10.1101/2020.03.30.20047365. Disponível em: https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.30.20047365v2. Acesso em: 29 jun. 2020.

XIAO, A. T.; GAO, C.; ZHANG, S. Profile of specific antibodies to SARS-CoV-2: The first report. *Journal of Infection*, London, v. 81, n. 1, p. 147-178, 2020. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.03.012. Disponível em: https://www.journalofinfection.com/article/S0163-4453(20)30138-9/fulltext. Acesso em: 29 jun. 2020.

YANG, X. *et al*. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respiratory Medicine*, Kidlington, v. 8, n. 5, p. 475-481, 2020. DOI: https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30079-5. Disponível em: https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600(20)30079-5/fulltext. Acesso em: 29 jun. 2020.

YASUI, F. *et al*. Phagocytic cells contribute to the antibody-mediated elimination of pulmonary-infected SARS coronavirus. *Virology*, New York, v. 454-455, n. 1, p. 157-168, 2014. DOI: 10.1016/j.virol.2014.02.005. Disponível em: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S004268221400049X. Acesso em: 29 jun. 2020.

YASUI, F. *et al*. Prior Immunization with Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS)-Associated Coronavirus (SARS-CoV) Nucleocapsid Protein Causes Severe Pneumonia in Mice Infected with SARS-CoV. *Journal of Immunology*, Baltimore, v. 181, n. 9, p. 6337-6348, 2008. DOI: 10.4049/jimmunol.181.9.6337. Disponível em: https://www.jimmunol.org/content/181/9/6337. Acesso em: 29 jun. 2020.

YONGCHEN, Z. *et al*. Different longitudinal patterns of nucleic acid and serology testing results based on disease severity of COVID-19 patients. *Emerging Microbes & Infection*, New York, v. 9, n. 1, p. 833-836, 2020. DOI: 10.1080/22221751.2020.1756699. Disponível em: https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/22221751.2020.1756699. Acesso em: 29 jul. 2020.

ZHANG, B. *et al*. Immune phenotyping based on neutrophil-to-lymphocyte ratio and IgG predicts disease severity and outcome for patients with COVID-19. *MedRxiv*, [*s. l.*], 2020. Disponível em: https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.12.20035048v1. Acesso em: 29 jun. 2020.

ZHAO, J. *et al*. Antibody Responses to SARS-CoV-2 in Patients of Novel Coronavirus Disease. *Clinical Infectious Diseases*, Chicago, 2020. DOI: 10.1093/cid/ciaa344. Disponível em: https://academic.oup.com/cid/article/doi/10.1093/cid/ciaa344/5812996. Acesso em: 29 jun. 2020.

Cap. 5

Imunopatogênese da COVID-19

Théo de Araújo Santos[1]
Natalia Machado Tavares[2]
José Mengel[3]

1 Biólogo e doutor em Patologia. Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Patologia Investigativa Universidade Federal do Oeste da Bahia (UFOB). Cofundador do Laboratório de Agentes Infecciosos e Vetores (Laive), atua em pesquisas sobre a Covid-19 e em outras patologias.

2 Tem graduação em Biologia, mestrado e doutorado em Patologia, todos pela Universidade Federal da Bahia (UFBA). É pesquisadora em saúde pública da Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) e atua em linhas de pesquisa sobre imunidade inata em doenças infecciosas/inflamatórias e comorbidades.

3 Médico e doutor em Imunologia pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP) da Universidade de São Paulo (USP), com pós-doutorado na Universidade do Alabama nos Estados Unidos da América. Pesquisador titular do Instituto Oswaldo Cruz (IOC) da Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) e professor adjunto de Imunologia da Faculdade de Medicina de Petrópolis. Atua na área de Imunologia, com ênfase em Imunologia Celular.

SANTOS, T, de A.; TAVARES, N. M.; MENGEL, J. Imunopatogênese da COVID-19. *In*: BARRAL-NETTO, M.; BARRETO, M. L.; PINTO JUNIOR, E. P.; ARAGÃO, E. (org.). *Construção de conhecimento no curso da pandemia de COVID-19*: aspectos biomédicos, clínico-assistenciais, epidemiológicos e sociais. Salvador: Edufba, 2020. v. 1. DOI: https://doi.org/10.9771/9786556300443.005.

Introdução

A doença causada pelo coronavírus (SARS-CoV-2) apresenta uma gama diversa de sinais e sintomas, e sua evolução pode variar de acordo com diferentes fatores relacionados ao patógeno, o vírus SARS-CoV-2, incluindo possíveis mutações virais, assim como fatores do hospedeiro, tais como a idade, a presença de comorbidades, etnia, condições socioeconômicas e ambientais entre outras. (LI; LU; ZHANG, 2020)

Pacientes infectados podem ser assintomáticos, mas também podem apresentar um ou mais sintomas de forma variável. Entre os sintomas frequentemente relatados estão: a perda de olfato e paladar, conjuntivite, diarreia, até quadros inflamatórios sistêmicos, afetando órgãos e sistemas diferentes, levando o paciente ao óbito. (HELMS et al., 2020; LI; LU; ZHANG, 2020) Neste capítulo, apresentaremos uma breve revisão de estudos recentes relacionados à imunopatogênese da COVID-19.

Células e tecidos acometidos na infecção com SARS-CoV-2

O mecanismo de invasão do SARS-CoV-2 já foi parcialmente elucidado. As partículas virais interagem com, pelo menos, um receptor presente nas células epiteliais, conhecido como Enzima de Conversão da Angiotensina 2 (ACE2). (MASON, 2020; YAN et al., 2020) As proteínas ACE2 expressas nas membranas de vários tipos celulares interagem com as proteínas da espícula viral (S-*spike*), que está presente na superfície do envelope viral e deflagra o processo de internalização do vírus na célula hospedeira. Devido à alta expressão da proteína ACE2, as células epiteliais do trato respiratório são prontamente infectadas. (WÖLFEL et al., 2020) Foi demonstrado que, no trato respiratório superior, o SARS-CoV-2 tem capacidade de replicação cerca de mil vezes maior que outros coronavírus (WÖLFEL et al., 2020), sendo que mesmo em indivíduos assintomáticos é alta a carga viral. (GUO, Y. et al., 2020; WANG, D. et al., 2020) As partículas virais podem permanecer íntegras por um longo período em superfícies e mesmo por horas em suspensão (VAN DOREMALEN et al., 2020), o que possibilita a transmissão por meio de aerossol e explica a alta velocidade de disseminação do vírus pelo mundo. (VAN DOREMALEN et al., 2020)

As consequências da infecção pelo SARS-CoV-2 variam amplamente entre quadros leves a fatais. Enquanto a maioria dos indivíduos infectados permanece assintomática ou apresenta sintomas leves do trato respiratório superior, outros desenvolvem pneumonia, que pode progredir para a síndrome respiratória aguda, necessitando de intubação em unidades de tratamento intensivo e podem evoluir com complicações fatais. (ZHU et al., 2020)

A disseminação do vírus se inicia, em média, no quinto dia após a exposição ao vírus e a infectividade parece reduzir significativamente após dez dias do início dos sintomas. Apesar disso,

partículas virais ainda podem ser detectadas na orofaringe, em média, entre 20 e 37 dias nos indivíduos infectados. (HE; DENG; LI, 2020)

Os sintomas iniciais são limitados ao trato respiratório superior – alteração de olfato e paladar, tosse e dor de garganta –, acompanhados de febre, fadiga e dor muscular. No início da doença, o RNA viral é frequentemente detectado nas narinas e faringe. (ZOU et al., 2020)

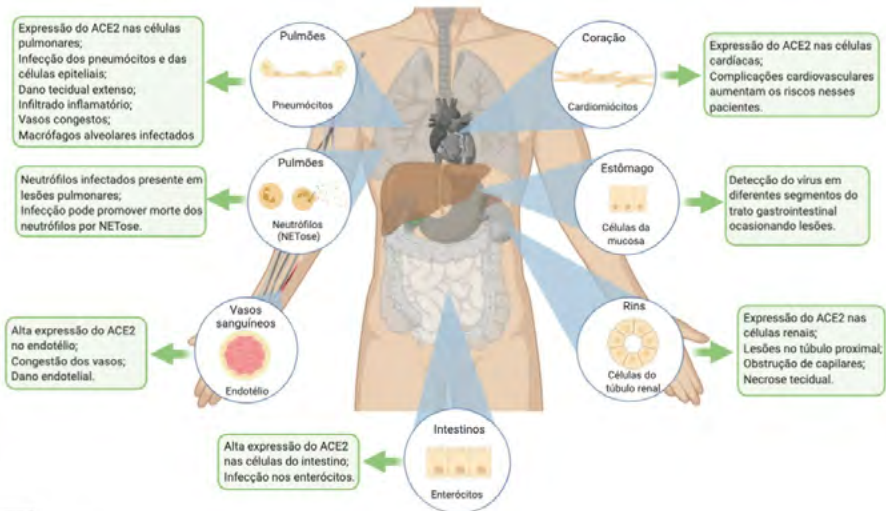
O SARS-CoV-2 infecta principalmente pneumócitos (célula dos alvéolos pulmonares), células epiteliais do intestino delgado (enterócitos) e macrófagos (células fagocíticas), mas também pode infectar outras células que expressam o receptor ACE2 e a enzima proteolítica Serina Protease Transmembranar 2 (TMPRSS2). (TO et al., 2020) No entanto, alguns estudos sugerem que o vírus pode infectar muitos outros tipos celulares, incluindo queratinócitos da língua, o que poderia explicar a ausência de paladar relatada por muitos pacientes, e também em células ciliadas (CHU et al., 2020; VENKATAKRISHNAN et al., 2020), conforme Figura 1.

Apesar de não ter sido demonstrada a capacidade do SARS-CoV-2 de causar viremia, o RNA viral foi encontrado em uma pequena parcela de pacientes infectados. (WANG, W. et al., 2020) Na infecção sistêmica, o vírus apresenta uma predileção por células endoteliais, as quais possuem uma elevada expressão de ACE2 (Figura 1). (VARGA et al., 2020) Existem evidências de que as partículas virais causam dano ao trato gastrointestinal, uma vez que em modelo experimental com organoides humanos, os enterócitos foram infectados pelo vírus. (LAMERS et al., 2020) Ademais, exames de endoscopia em pacientes com infecção grave demonstraram que o vírus pode ser detectado em diferentes segmentos do trato gastrointestinal, como no esôfago, estômago e até o reto ocasionando lesões. (LIN et al., 2020) O intestino delgado expressa altos níveis do receptor ACE2, especificamente em

enterócitos proximais e distais. Os receptores para o SARS-CoV-2 como o ACE2 e TMPRSS2 são coexpressos nos alvéolos pulmonares e células epiteliais, além do íleo e cólon. No esôfago, ACE2 pode ser detectado nas células epiteliais superiores e estratificadas. (ZHANG et al., 2020)

Outro tipo celular que seria infectado pelo SARS-CoV-2 são os neutrófilos, identificados em lesões pulmonares de pacientes com COVID-19. (BARNES et al., 2020) Neutrófilos são as principais células da resposta imune inata e já há descrição de que outras cepas de coronavírus são capazes de infectar neutrófilos e induzir a morte dessas células por NETose, o qual é o tipo de morte celular que leva a liberação de redes de DNA e outras proteínas tóxicas que podem levar à contenção e eliminação de agentes infecciosos. Contudo, o papel da infecção de neutrófilos durante a COVID-19 permanece não esclarecido. (BARNES et al., 2020; HAICK et al., 2014; ZUO et al., 2020)

Esses achados sugerem que a distribuição exata do SARS-CoV-2 em seres humanos pode ser mais ampla que o padrão de distribuição baseado apenas na presença de receptores de membrana utilizados diretamente pelo vírus para entrar nas células. (MATRICARDI; DAL NEGRO; NISINI, 2020)

Figura 1 *– Células e tecidos afetados durante a infecção por SARS-CoV-2*

Fonte: elaborada pelos autores.[4]

Como discutido anteriormente, o SARS-CoV-2 tem mostrado uma promiscuidade na invasão de diferentes células e tecidos, afetando muito mais órgãos do que somente o pulmão, conforme apresentado na Figura 1. (SHI et al., 2020) Em parte, esse fenômeno pode ser explicado porque a proteína ACE2 é expressa na superfície de células de uma grande variedade de tecidos, como o pulmão, coração, rins e intestino. (XU et al., 2020; YAN et al., 2020) As complicações cardiovasculares como a insuficiência cardíaca, miocardite, vasculite e pericardite são frequentes, predispondo os pacientes a um maior risco de morte. (LIU et al., 2020) O dano tecidual do pulmão é extenso e apresenta um padrão denominado de “vidro fosco” nos exames radiológicos. (SHI et al., 2020) Entre os achados macroscópicos durante a necrópsia de

4 Design gráfico por Sara Nunes.

pacientes, são encontrados pleurisia – inflamação na membrana que envolve os pulmões –, consolidação – substituição do ar dos alvéolos por líquido ou células – e edema pulmonar. Além dessas alterações, a inflamação purulenta também é encontrada nos pulmões, mas está relacionada com infecções bacterianas secundárias à infecção viral. (HANLEY et al., 2020) O aspecto histológico do tecido pulmonar é caracterizado pela presença de um infiltrado inflamatório predominantemente linfocitário, células epiteliais gigantes, vasos congestos e macrófagos alveolares infectados. (ZHOU, C. et al., 2020) No trato gastrointestinal, exames de imagem revelaram lesões em diferentes regiões anatômicas. (LIN et al., 2020) Essas lesões podem se correlacionar com sintomas como diarreia e vômito, frequentemente relatados pelos pacientes. Nos rins, pode ocorrer dano agudo com lesões difusas no túbulo proximal, perda de borda em escova e necrose tecidual. Além disso, pode haver grânulos de hemossiderina e, frequentemente, obstrução de capilares. (SU et al., 2020) Recentemente, foi sugerido que a lesão sistêmica observada nos quadros graves de COVID-19 esteja associada à infecção de células endoteliais pelo SARS-CoV-2, ocasionando um quadro de endotelite sistêmica nesses pacientes, que poderia justificar a lesão e falência de diferentes órgãos. (VARGA et al., 2020)

Imunidade e patogenia na infecção pelo SARS-CoV-2

A patogênese da COVID-19 pode estar associada à invasão das células do hospedeiro e a consequente resposta imunológica de algumas dessas células. A proteína S (*Spike*) do envelope viral liga-se à ACE2 na superfície de células humanas que funciona como receptor para o vírus. (XU et al., 2020; ZHONG et al., 2020; ZHOU, P. et al.,

2020) A análise estrutural da proteína S do SARS-CoV-2 mostrou semelhança com outros SARS-CoV. (WRAPP et al., 2020) No entanto, a afinidade da proteína S do SARS-CoV-2 pela molécula de ACE2 parece ser de 10 a 20 vezes maior quando comparada a outras proteínas S de outros coronavírus, sugerindo uma maior capacidade de transmissão. (WRAPP et al., 2020) Recentemente, mutações foram descritas na proteína S que parecem contribuir para uma vantagem seletiva relacionada com o aumento da transmissibilidade. (KORBER et al., 2020) Outro estudo, no entanto, não encontrou uma correlação direta entre as mutações no SARS-CoV-2 e a transmissibilidade ou mesmo em relação à sua patogenicidade. (VAN DORP et al., 2020)

Quando as células de mamíferos são expostas a patógenos, alguns mecanismos imunes são desencadeados. Nas infecções virais, ocorre a ativação intracelular dos Receptores de Reconhecimento de Padrões (PRRs) que podem detectar Padrões Moleculares Associados a Patógenos (PAMPs), como, por exemplo, dsRNA, e ssRNA. O reconhecimento dos PAMPs leva às respostas citolíticas pela produção de Interferon do tipo I e III (IFN) e ativação de células Natural Killer (NK), além da produção de interleucinas pró-inflamatórias como TNF-alpha, Interleucina 1(IL-1), IL-6 e IL-18. (CHENG et al., 2020; WAN et al., 2020; ZHONG et al., 2020) Em conjunto, essas citocinas induzem um programa antiviral em células-alvo do vírus e promovem a resposta adaptativa ao SARS-CoV-2. (CHENG et al., 2020; WAN et al., 2020; ZHONG et al., 2020).

Na resposta ao SARS-CoV-2, foi descrita uma diminuição da produção de IFN tipo I, detectado no soro, em particular, em pacientes com prognóstico ruim. (HADJADJ et al., 2020) Essa diminuição da produção de IFN poderia levar a uma maior carga viral e posterior hiperativação e exaustão da resposta de células T. A resposta adaptativa tem um importante papel na resolução da infecção viral pela atividade citotóxica exercida pelas células T

CD8+ que destroem as células infectadas, bem como pelas células T CD4+ que apresentam atividade auxiliadora para os linfócitos B, induzindo a produção de anticorpos específicos para o vírus, bloqueando sua entrada em células do hospedeiro. (CHENG et al., 2020; WAN et al., 2020; ZHONG et al., 2020) Pacientes com infecção pelo SARS-CoV-2, em especial os pacientes mais graves, com pneumonia grave, apresentam elevação nas concentrações plasmáticas de IL-1, IL-6 e TNF-alpha entre outras citocinas. (CHENG et al., 2020; WAN et al., 2020; ZHONG et al., 2020) Outros estudos mostram que os números de linfócitos T CD4+, T CD8+ e células NK estão diminuídos em pacientes graves comparados àqueles com sintomas moderados. (WANG, W. et al., 2020) Foi também descrito que pacientes em estado grave, infectados pelo SARS-CoV-2, apresentam um padrão particular de linfócitos nos pulmões, com uma diminuição pronunciada de células T reguladoras Foxp-3+CD4+, associado ao predomínio de células CD4+CD25+PD-1+ que não produzem IL-2 e apresentam fenótipos funcionais de células Th1 ou Th2. (KALFAOGLU et al., 2020) Ademais, células T citotóxicas, expressando perforina e granzimas, poderiam estar envolvidas no grave processo de injúria imunológica tecidual nos pulmões de pacientes graves, infectados pelo SARS-CoV-2. (MAHALLAWI et al., 2018; PERLMAN; DANDEKAR; 2005; WONG et al., 2004; XU et al., 2020; ZHONG et al., 2020)

A resposta imunológica antiviral é absolutamente importante para eliminar o patógeno. No entanto, uma resposta exacerbada e persistente pode causar uma produção excessiva de citocinas inflamatórias e lesão tecidual. A hiperprodução de citocinas causada por uma resposta imunológica descontrolada é denominada "tempestade de citocinas". (MAHALLAWI et al., 2018; PERLMAN; DANDEKAR, 2005; WONG et al., 2004; XU et al., 2020; ZHONG et al., 2020) Os casos graves de coronavírus incluindo o SARS, MERS e o SARS-CoV-2 apresentam um aumento significativo dos níveis de

citocinas no soro que está correlacionado com a gravidade da doença e óbito. (PERLMAN; DANDEKAR, 2005; MAHALLAWI et al., 2018; XU et al., 2020) Pacientes com COVID-19 apresentam níveis elevados de citocinas derivadas de linfócitos dos tipos Th1 (IL-1 beta e IFN-gamma) e Th2 (IL-10) e, em particular, pacientes internados em Unidades de Terapia Intensiva (UTI) apresentam altas concentrações plasmáticas de IL-2, IL-7, IL-10, IL-17, Fator Estimulador de Colônias de Granulócitos e Macrófagos (GM-CSF), proteína-10 indutora de interferon-gamma (IP-10), Proteínas Inflamatórias de Macrófagos (MIP-1alpha), Proteína 1 Quimioatratora de Monócitos (MCP-1) ou Ligante 2 de Quimiocina da Família C-C (CCL2) e TNF-alpha quando comparados a pacientes que não necessitaram de UTI. (HUANG et al., 2020; MEHTA et al., 2020; PACHA; SALLMAN; EVANS, 2020)

As concentrações plasmáticas de IL-6 se encontram elevadas nas infecções graves pelo SARS-CoV-2 quando comparadas com os quadros mais brandos. (MEHTA et al., 2020; ZHONG et al., 2020) Alguns autores sugeriram que uma síndrome hemofagocítica secundária poderia estar ocorrendo nos casos graves de COVID-19. Essa síndrome é caracterizada por uma tempestade de citocinas, expansão de macrófagos teciduais que apresentam expressiva atividade hemofagocítica. (HUTCHINSON; TATTERSALL; MANSON, 2019) A síndrome hemofagocítica é caracterizada por aumento de várias citocinas no soro, em particular a IL-6, febre, citopenia, aumento da ferritina sérica e lesões de múltiplos órgãos, sendo que todo esse quadro é compatível com os casos graves da infecção pelo SARS-CoV-2. (HUANG et al., 2020; MEHTA et al., 2020) Foi também sugerido que os macrófagos alveolares seriam infectados pelo SARS-CoV-2 por apresentarem o receptor ACE2 e sua consequente ativação daria início à síndrome hemofagocítica. (ZHONG et al., 2020)

Na COVID-19, há uma diminuição do número de linfócitos circulantes. O grau de linfopenia encontrado durante a infecção parece

estar diretamente relacionado à gravidade da doença, especialmente se analisado em conjunto com o aumento da IL-6. (CHEN et al., 2020) A diminuição dos linfócitos T circulantes pode estar relacionada ao acúmulo de linfócitos T nos tecidos inflamados, bem como à indução de morte celular nas células T. (VABRET et al., 2020) Ademais, os linfócitos T de pacientes mais graves apresentam marcadores relacionados à ativação – IL-1, IL-2, TNF-alpha, IFN-gamma, IL-10, perforina, CD69, Antígeno Leucocitário Humano Alelo DR (HLA-DR), CD45RO – e à exaustão funcional e senilidade Domínio da Mucina Contendo Proteína 3 (TIM-3) e Proteína 1 de Morte Celular Programada (PD-1). Até o momento, não está claro se essas alterações refletem algum grau de imunodeficiência, ou se estão relacionadas à hiperativação e participação na inflamação tecidual. (VABRET et al., 2020) Estudos recentes mostram que grande parte dos pacientes infectados e parte das pessoas não infectadas podem apresentar resposta *in vitro* à proteína S do SARS-CoV-2. Essa resposta de pessoas não infectadas pelo SARS-CoV-2 pode estar relacionada a contatos prévios com outros coronavírus ou outros vírus utilizados em vacinação em massa, como os presentes na vacina tríplice viral. (FRANKLIN et al., 2020) Alternativamente, a resposta observada pode estar correlacionada à ativação por superantígeno presente na proteína S. (CHENG et al., 2020) Em ambos os casos, as células T parecem ter um papel importante no controle da replicação viral e também na patogenia das lesões pulmonares em pacientes graves.

A produção de anticorpos específicos para o SARS-CoV-2 começa a ser detectada na grande maioria dos casos após três a cinco dias do início dos sintomas. A resposta humoral é independente da idade, sexo ou existência de comorbidades. (CERVIA et al., 2020; NI et al., 2020; TO et al., 2020) Resultados recentes indicam que altos títulos de Imunoglobulina A (IgA) sérica contra a proteína S correlaciona-se com os casos graves de COVID-19 sem

correlação com a idade dos pacientes. Ademais, os níveis séricos de Imunoglobulina G (IgG) totais estão diretamente correlacionados com a gravidade da doença, sendo que os indivíduos assintomáticos apresentam uma resposta humoral mais fraca que os pacientes graves, embora não haja demonstração de grandes diferenças na carga viral entre pacientes sintomáticos ou assintomáticos. Por outro lado, os pacientes que apresentam casos benignos da infecção apresentam altos níveis de IgA específica para a proteína S na saliva e na lágrima, sendo que os níveis de IgA secretória correlacionam-se negativamente com a idade dos pacientes. (LONG, Q. et al, 2020) Esses resultados sugerem uma possível diminuição da resposta imunológica nas mucosas de pessoas idosas, resultando em maior disseminação viral sistêmica com aumento da ativação do sistema imunológico inato e adaptativo, produção excessiva de IgA sérica, levando à maior lesão tecidual como consequência dessa hiperativação. (CERVIA et al., 2020).

O papel dos anticorpos específicos para o SARS-CoV-2 na promoção do quadro inflamatório ainda não está claro e requer maiores estudos. É também pouco clara a participação dos anticorpos neutralizantes no controle da replicação viral *in vivo* ou mesmo na promoção de uma resposta protetora após a infecção, uma vez que uma parte dos pacientes recuperados da doença apresenta títulos muito baixos desses anticorpos após a infecção. (CERVIA et al., 2020; NI et al., 2020; TO et al., 2020) É importante ressaltar que, embora os níveis séricos de anticorpos da classe IgG estejam diretamente relacionados com a gravidade da doença, não há ainda evidências de que a distribuição de subclasses ou isotipos de IgG tenha participação na gravidade da doença, sendo um importante ponto a ser investigado. Adicionalmente, há estudos mostrando que a resposta humoral ligada à gravidade da doença está relacionada a um número menor de clones de linfócitos B engajados na resposta imunológica, caracterizando oligoclonalidade e,

por consequência, estreitamento no reconhecimento de epítopos virais. (GALSON et al., 2020; KURI-CERVANTES et al., 2020)

Embora o bloqueio de epítopos das proteínas S seja importante para neutralização viral, outra linha de investigação demonstrou que as proteínas N do SARS-CoV, MERS-CoV e SARS-CoV-2 podem se ligar à MASP-2, uma serina protease participante da ativação do sistema do complemento pela via das lectinas, resultando em extrema ativação deste sistema, agravando a inflamação e a lesão pulmonar, durante essas infecções. Essa linha de raciocínio traz à baila a importância das proteínas N como alvo para neutralização mediada por anticorpos. (GAO et al., 2020)

Fatores de risco relacionados à patogenia da infecção pelo COVID-19

Em que pese o conhecimento acumulado neste breve período de tempo em relação à infecção pelo SARS-CoV-2, ainda temos muitos pontos extremamente importantes para investigações e que podem se revelar fundamentais para o esclarecimento da patogenia da COVID-19. Por exemplo, a apresentação clínica da COVID-19 é bastante variável, abrangendo formas assintomáticas ou leves/moderadas, principalmente em crianças e adultos, até à falência múltipla de órgãos, frequentemente fatal em idosos. Diferentes fatores do hospedeiro têm sido associados à infecção pelo SARS-CoV-2 no trato respiratório, ao estabelecimento da infecção, ao desfecho clínico e gravidade da doença, como descrito a seguir.

Carga viral

A letalidade de profissionais de saúde que lidam diretamente com pacientes que apresentam quadro grave da COVID-19 tem sido

maior quando comparada à letalidade de seus pares por idade e gênero. (HE et al., 2020) Esse achado se deve provavelmente à exposição constante desses profissionais a altas cargas virais provenientes de pacientes infectados. No entanto, a demonstração de que a carga viral esteja relacionada à gravidade da doença ainda não foi demonstrada. Pelo contrário, há trabalhos demonstrando que a carga viral poderia ser equivalente em casos leves e graves. (HE et al., 2020; TO et al., 2020; ZOU et al., 2020) É preciso ter em mente, no entanto, que o SARS-CoV-2 pode infectar vários tecidos e órgãos, resultando em uma reação sistêmica e a carga viral não deveria de ser estimada pela análise de apenas um tipo de tecido ou secreção. (PAN et al., 2020; TO et al., 2020). Portanto, esse ponto continua aberto a novas análises, quando outros estudos mais completos estiverem disponíveis.

Idade do hospedeiro

Estudos epidemiológicos mostram que a maioria dos indivíduos que apresentaram a forma grave da COVID-19 apresenta idade superior a 30 anos. Os quadros graves, dentro da população pediátrica, representam menos de 2% do total e o número de óbitos é baixo. (MCGONAGLE et al., 2020)

A taxa de letalidade reportada para a maioria dos países aumenta progressivamente com a idade, com uma média entre 15% e 20% em pacientes acima de 80 anos. (OKE; HENEGHAN, 2020) Dessa forma, a idade do hospedeiro está fortemente correlacionada à gravidade da infecção. (TO et al., 2020) É possível que algumas características da resposta imunológica relacionada à idade sejam as responsáveis pela susceptibilidade de idosos a essa infecção. Uma hipótese explicativa para essa correlação seria o aumento de células com marcadores de ativação/exaustão/senilidade, refletindo um envelhecimento do sistema

imunológico de idosos e, consequentemente, um determinado grau de imunodeficiência e susceptibilidade. (ALPERT et al., 2019)

Gênero e tipo sanguíneo

A taxa de letalidade tem sido menor entre mulheres do que entre homens, bem como a necessidade de hospitalização tem sido maior entre homens. (DUDLEY; LEE, 2020) Os motivos para essa diferença não estão claros e maiores estudos precisam ser realizados.

Recentemente, foi descrito que pacientes do tipo sanguíneo O apresentam um menor risco de infecção quando comparados a pacientes dos outros grupos sanguíneos, em especial o grupo A. Uma hipótese aventou a possibilidade do SARS-CoV-2 se "fantasiar" com epítopos relacionados aos antígenos dos grupos sanguíneos A e B, reconhecidos pelos anticorpos anti-A e Anti-B, presentes no soro de indivíduos O. Tal situação impediria a infecção inicial em pacientes do grupo O. (BREIMAN; RUVËN-CLOUET; LE PENDU, 2020)

Hipertensão

A hipertensão é uma condição frequente entre os pacientes com COVID-19, variando entre 4,5% em indivíduos com quadro leve/moderado da doença até mais de 30% em pacientes com idade mais avançada. Por outro lado, a prevalência de doenças cardiovasculares em geral varia de 1 a 18%. (TADIC et al., 2020) Poucos estudos fornecem dados seguros sobre o desfecho da COVID-19 em pacientes hipertensos, mas esses relatos indicam que sua prevalência é maior entre o grupo de pacientes que foram a óbito (média de 39%). Já foi relatado que a hipertensão está entre as comorbidades preditoras de doença grave e admissão em UTI com risco relativo de 2 e 3,7 vezes, respectivamente. (JAIN; YUAN, 2020) Pacientes hipertensos e diabéticos apresentam uma maior

expressão celular de ACE2, o que poderia explicar em parte o aumento de risco de infecção e agravamento nesse grupo de pacientes. Contudo, mais estudos são necessários para validar essa hipótese. (FANG; KARAKIULAKIS; ROTH, 2020)

Diabetes

Outra condição muito prevalente entre os pacientes com a forma grave de infecção pelo SARS-CoV-2 é o diabetes, acometendo aproximadamente 25% do total de indivíduos afetados. Além disso, o risco de óbito por COVID-19 é aumentado em cerca de duas vezes em indivíduos diabéticos. (CRISTELO et al., 2020; JAIN; YUAN, 2020) O diabetes é conhecidamente uma condição que aumenta a suscetibilidade a diferentes patógenos, devido ao comprometimento da resposta imune do hospedeiro, mas os mecanismos envolvidos no desfecho da COVID-19 nesses pacientes ainda não estão esclarecidos.

Doença cardíaca coronariana

Aproximadamente 12% dos pacientes hospitalizados pela infecção com SARS-CoV-2 apresentam doenças coronarianas ou cardiovasculares, sendo que essas patologias estão associadas a um risco aumentado de óbito de aproximadamente quatro vezes. (TIAN et al., 2020; TOMASONI et al., 2020) Esses dados sugerem que indivíduos com doenças cardiovasculares são mais propensos a evoluir para quadros mais graves da COVID-19, incluindo óbito.

Os mecanismos envolvidos nessa associação ainda precisam ser elucidados, mas sugere-se que pode ser devido à isquemia relacionada à infecção que causa disfunção do miocárdio. Outra hipótese é que a tempestade de citocinas induzida pelo vírus poderia levar a um quadro semelhante ao choque séptico e, consequentemente, dano relacionado à inflamação/isquemia. Isso já foi demonstrado em pacientes com quadros críticos que foram

a óbito e apresentaram maior prevalência de dano ao miocárdio, além de aumento da resposta inflamatória. (GUO, T. et al., 2020) A infecção dos cardiomiócitos e sua destruição pela resposta imunológica é outra possibilidade. (TOMASONI et al., 2020)

Etnias

Há evidências claras de que algumas etnias estão sendo mais impactadas pela COVID-19, apresentando taxas elevadas de mortalidade. Os afro-americanos, hispânicos e indígenas vêm apresentando maior mortalidade que os brancos, em especial nas Américas. (PAREEK et al., 2020) Fatores relacionados a comorbidades como, por exemplo, hipertensão e obesidade poderiam explicar, em parte, a maior suscetibilidade de parte dessas etnias. No entanto, mesmo quando tais comorbidades são excluídas das análises, ainda há uma forte relação entre algumas etnias e alta mortalidade. Fatores socioeconômicos relacionados a dificuldades de isolamento/afastamento social, o baixo nível educacional, a pobreza e inexistência ou baixa qualidade material da atenção médica gratuita são os principais motivos para a alta mortalidade. (KHUNTI et al., 2020; PAREEK et al., 2020) Apesar da pandemia provocada pelo SARS-CoV-2 se espalhar por todos continentes, a correlação da COVID-19 com os determinantes sociais tornou-se evidente. A falta de equidade entre grupos étnicos, em especial nos Estados Unidos da América e Brasil, evidencia sociedades mantenedoras do racismo estrutural, profundamente excludentes, que negam a determinadas etnias em plena cidadania, levando a um alto impacto negativo na qualidade e expectativa de vida desses grupos.

Considerações finais

Fatores virais e do hospedeiro podem determinar as diferentes manifestações clínicas observadas na COVID-19. Acometendo diversos órgãos e tipos celulares, a infecção pelo SARS-CoV-2 pode levar a um quadro de inflamação exacerbada, dano tecidual e disfunção múltipla de órgãos. A evolução da doença para esses quadros graves é fortemente influenciada por fatores de risco, tais como hipertensão e diabetes, cujas prevalências na população mundial são altas. Associado a isso, a alta capacidade de transmissão do vírus, levou à comunidade científica a se unir e colaborar, de modo sem precedente, em prol de um bem comum: soluções para a pandemia causada pelo SARS-CoV-2.

O conhecimento sobre a patogênese da COVID-19, acumulado nos primeiros meses após o início da pandemia, é ainda insuficiente, mas vem permitindo uma melhora gradual na abordagem clínico-terapêutica dos pacientes mais graves e o desenvolvimento de uma vacina em tempo recorde. A COVID-19 coloca em evidência absoluta que o desenvolvimento da patologia não depende apenas de um determinado agente infeccioso, mas também de vários fatores relacionados ao hospedeiro, suas estruturas socioeconômicas e ambientais. Hoje somos 7,5 bilhões de habitantes neste planeta. As epidemias e pandemias são apenas uma pequena parte de nossos problemas atuais e futuros. A miserabilidade e a ignorância os maiores. Nossa única chance é global e envolve a solução dos problemas pela consciência e pelo conhecimento, características naturais do "se fazer humano".

Referências

ALPERT, A. *et al.* A clinically meaningful metric of immune age derived from high-dimensional longitudinal monitoring. *Nature Medicine*, New York, v. 25, n. 3, p. 487-495, Mar. 2019. DOI: 10.1038/s41591-019-0381-y. Disponível em: https://www.nature.com/articles/s41591-019-0381-y. Acesso em: 1 ago. 2020.

BARNES, B. J. *et al.* Targeting potential drivers of COVID-19: Neutrophil extracellular traps. *Journal of Experimental Medicine*, New York, v. 217, n. 6, June 2020. DOI: 10.1084/jem.20200652. Disponível em: https://rupress.org/jem/article/217/6/e20200652/151683/Targeting-potential-drivers-of-COVID-19-Neutrophil. Acesso em: 1 ago. 2020.

BREIMAN, A.; RUVËN-CLOUET, N.; LE PENDU, J. Harnessing the natural anti-glycan immune response to limit the transmission of enveloped viruses such as SARS-CoV-2. *PLOS Pathogens*, San Francisco, v. 16, n. 5, May 2020. DOI: 10.1371/journal.ppat.1008556. Disponível em: https://journals.plos.org/plospathogens/article?id=10.1371/journal.ppat.1008556. Acesso em: 1 ago. 2020.

CERVIA, C. *et al.* Systemic and mucosal antibody secretion specific to SARS-CoV-2 during mild versus severe COVID-19. *BioRxiv*, [*s. l.*], May 2020. Disponível em: http://biorxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.05.21.108308. DOI: https://doi.org/10.1101/2020.05.21.108308. Acesso em: 31 maio 2020.

CHEN, H. *et al.* Simplified immune-dysregulation index: a novel marker predicts 28-day mortality of intensive care patients with COVID-19. *Intensive Care Medicine*, New York, v. 46, n. 8, p. 1645-1647, 20 May 2020. DOI: 10.1007/s00134-020-06114-2. Disponível em: https://link.springer.com/article/10.1007/s00134-020-06114-2. Acesso em: 1 ago. 2020.

CHENG, M. H. *et al.* An insertion unique to SARS-CoV-2 exhibits superantigenic character strengthened by recent mutations. *BioRxiv*, [*s. l.*], May 2020. DOI: https://doi.org/10.1101/2020.05.21.109272. Disponível em: https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.05.21.109272v1. Acesso em: 1 ago. 2020.

CHU, H. *et al.* Comparative tropism, replication kinetics, and cell damage profiling of SARS-CoV-2 and SARS-CoV with implications for clinical manifestations, transmissibility, and laboratory studies of COVID-19: an observational study. *The Lancet Microbe*, Oxford, v. 1, n. 1, p. e14-e23, May 2020. DOI: https://doi.org/10.1016/S2666-5247(20)30004-5. Disponível em: https://www.thelancet.com/retrieve/pii/S2666524720300045. Acesso em: 1 ago. 2020.

CRISTELO, C. *et al.* SARS-CoV-2 and diabetes: New challenges for the disease. *Diabetes Research and Clinical Practice*, Amsterdam, v. 164, p. 108228, June 2020. DOI:https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108228. Disponível em: https://www.diabetesresearchclinicalpractice.com/article/S0168-8227(20)30478-2/fulltext. Acesso em: 1 ago. 2020.

DUDLEY, J. P.; LEE, N. T. Disparities in Age-specific Morbidity and Mortality From SARS-CoV-2 in China and the Republic of Korea. *Clinical Infectious Diseases*, Chicago, v. 71, n. 15, p. 863-865, 2020. DOI: 10.1093/cid/ciaa354. Disponível em: https://academic.oup.com/cid/article/71/15/863/5813861. Acesso em: 1 ago. 2020.

FANG, L.; KARAKIULAKIS, G.; ROTH, M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *The Lancet Respiratory Medicine*, v. 8, n. 4, p. e21, Mar. 2020. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30116-8. Disponível em: https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600(20)30116-8/fulltext. Acesso em: 1 ago. 2020.

FRANKLIN, R. *et al.* Homologous protein domains in SARS-CoV-2 and measles, mumps and rubella viruses: preliminary evidence that MMR vaccine might provide protection against COVID-19. *MedRxiv*, [*s. l.*], Apr. 2020. Disponível em: http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.04.10.20053207. DOI: https://doi.org/10.1101/2020.04.10.20053207. Acesso em: 31 maio 2020.

GALSON, J. D. *et al.* Deep sequencing of B cell receptor repertoires from COVID-19 patients reveals strong convergent immune signatures. *BioRxiv*, [*s. l.*], May 2020. DOI: https://doi.org/10.1101/2020.05.20.106294. Disponível em: http://biorxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.05.20.106294. Acesso em: 31 maio. 2020.

GAO, T. *et al.* Highly Pathogenic Coronavirus N Protein Aggravates Lung Injury by MASP-2-Mediated Complement over-Activation. *MedRxiv*, [*s. l.*], June 2020. DOI: https://doi.org/10.1101/2020.03.29.20041962. Disponível em: https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.29.20041962v3. Acesso em: 1 ago. 2020.

GUO, T. *et al.* Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiology*, Chicago, v. 5, n. 7, Mar. 2020. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.1017. Disponível em: https://jamanetwork.com/journals/jamacardiology/fullarticle/2763845. Acesso em: 1 ago. 2020.

GUO, Y.-R. *et al.* The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak – an update on the status. *Military Medical Research*, London, v. 7, n. 1, 2020. DOI: 10.1186/s40779-020-00240-0. Disponível em: https://mmrjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40779-020-00240-0. Acesso em: 1 ago. 2020.

HADJADJ, J. *et al.* Impaired type I interferon activity and exacerbated inflammatory responses in severe COVID-19 patients. *MedRxiv*, [*s. l.*], Apr. 2020. DOI: https://doi.org/10.1101/2020.04.19.20068015. Disponível em: http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.04.19.20068015. Acesso em: 31 maio 2020.

HAICK, A. K. *et al.* Neutrophils are needed for an effective immune response against pulmonary rat coronavirus infection, but also contribute to pathology. *Journal of General Virology*, London, v. 95, pt. 3, p. 578-590, Mar. 2014. DOI: 10.1099/vir.0.061986-0. Disponível em: https://www.microbiologyresearch.org/content/journal/jgv/10.1099/vir.0.061986-0#tab2. Acesso em: 1 ago. 2020.

HANLEY, B. *et al.* Autopsy in suspected COVID-19 cases. *Journal of Clinical Pathology*, London, v. 73, n. 5, p. 239-242, May 2020. DOI: 10.1136/jclinpath-2020-206522. Disponível em: https://jcp.bmj.com/content/73/5/239.long. Acesso em: 1 ago. 2020.

HE, F.; DENG, Y.; LI, W. Coronavirus Disease 2019: what we know? *Journal of Medical Virology*, New York, v. 92, n. 7, p. 719-725, July 2020. DOI: 10.1002/jmv.25766. Disponível em: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jmv.25766. Acesso em: 1 ago. 2020.

HE, X. *et al.* Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. *Nature Medicine*, New York, v. 26, n. 5, p. 672-675, May 2020. DOI: https://doi.org/10.1038/s41591-020-0869-5. Disponível em: https://www.nature.com/articles/s41591-020-0869-5. Acesso em: 1 ago. 2020.

HELMS, J. *et al.* High risk of thrombosis in patients in severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Medicine*, Berlin, v. 46, n. 6, p. 1089-1098, 2020. DOI: 10.1007/s00134-020-06062-x. Disponível em: https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00134-020-06062-x. Acesso em: 1 ago. 2020.

HUANG, C. *et al.* Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*, London, v. 395, n. 10223, p. 497-506, Feb. 2020. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31986264/. Acesso em: 1 ago. 2020.

HUTCHINSON, M.; TATTERSALL, R. S.; MANSON, J. J. Haemophagocytic lymphohisticytosis – an underrecognized hyperinflammatory syndrome. *Rheumatology*, Oxford, v. 58, p. vi23-vi30, Nov. 2019. Supl. 6. DOI: 10.1093/rheumatology/kez379. Disponível em: https://academic.oup.com/rheumatology/article/58/Supplement_6/vi23/5643739. Acesso em: 1 ago. 2020.

JAIN, V.; YUAN, J.-M. Predictive symptoms and comorbidities for severe COVID-19 and intensive care unit admission: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Public Health*, Basel, May 2020. DOI: 10.1007/s00038-020-01390-7. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32451563/. Acesso em: 1 ago. 2020.

KALFAOGLU, B. *et al.* T-cell hyperactivation and paralysis in severe COVID-19 infection revealed by single-cell analysis. [*s. l.*], May 2020. DOI: https://doi.org/10.1101/2020.05.26.115923. Disponível em: http://biorxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.05.26.115923. Acesso em: 31 maio 2020.

KHUNTI, K. *et al.* Is ethnicity linked to incidence or outcomes of COVID-19? *BMJ*, London, Abr. 2020. DOI: https://doi.org/10.1136/bmj.m1548. Disponível em: https://www.bmj.com/content/369/bmj.m1548. Acesso em: 1 ago. 2020.

KORBER, B. *et al.* Spike mutation pipeline reveals the emergence of a more transmissible form of SARS-CoV-2. BioRxiv, [*s. l.*], May 2020. DOI: https://doi.org/10.1101/2020.04.29.069054. Disponível em: http://biorxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.04.29.069054. Acesso em: 31 maio 2020.

KURI-CERVANTES, L. *et al.* Immunologic perturbations in severe COVID-19/SARS-CoV-2 infection. *BioRxiv*, [*s. l.*], May 2020. DOI: https://doi.org/10.1101/2020.05.18.101717. Disponível em: http://biorxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.05.18.101717. Acesso em: 31 maio 2020.

LAMERS, M. M. *et al.* SARS-CoV-2 productively infects human gut enterocytes. *Science*, New York, v. 369, n. 6499, p. 50-54, May 2020. DOI: 10.1126/science.abc1669. Disponível em: https://science.sciencemag.org/content/369/6499/50.long. Acesso em: 1 ago. 2020.

LI, T.; LU, H.; ZHANG, W. Clinical observation and management of COVID-19 patients. *Emerging Microbes & Infections*, New York, v. 9, n. 1, p. 687-690, Jan. 2020. DOI: 10.1080/22221751.2020.1741327. Disponível em: https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/22221751.2020.1741327. Acesso em: 1 ago. 2020.

LIN, L. *et al*. Gastrointestinal symptoms of 95 cases with SARS-CoV-2 infection. *Gut*, London, v. 69, n. 6, p. 997-1001, June 2020. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-321013. Disponível em: https://gut.bmj.com/content/69/6/997.long. Acesso em: 1 ago. 2020.

LIU, P. P. *et al*. The Science Underlying COVID-19: Implications for the Cardiovascular System. *Circulation*, Dallas, v. 42, n. 1, p. 68-78, 15 Apr. 2020. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047549. Disponível em: https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047549?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub++0pubmed&. Acesso em: 1 ago. 2020.

LONG, Q. *et al*. Clinical and immunological assessment of asymptomatic SARS-CoV-2 infections. *Nature Medicine*, New York, June 2020. DOI: https://doi.org/10.1038/s41591-020-0965-6. Disponível em: https://www.nature.com/articles/s41591-020-0965-6. Acesso em: 1 ago. 2020.

MAHALLAWI, W. H. *et al*. MERS-CoV infection in humans is associated with a pro-inflammatory Th1 and Th17 cytokine profile. *Cytokine*, Philadelphia, v. 104, p. 8-13, Apr. 2018. DOI: 10.1016/j.cyto.2018.01.025. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1043466618300383?via%3Dihub. Acesso em: 1 ago. 2020.

MASON, R. J. Thoughts on the alveolar phase of COVID-19. *American Journal of Physiology – Lung Cellular and Molecular Physiology*, Rockville, v. 319, n. 1, p. L115-L120, June 2020. DOI: 10.1152/ajplung.00126.2020. Disponível em: https://journals.physiology.org/doi/full/10.1152/ajplung.00126.2020?rfr_dat=cr_pub++0www.ncbi.nlm.nih.gov&url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org. Acesso em: 1 ago. 2020.

MATRICARDI, P. M.; DAL NEGRO, R. W.; NISINI, R. The first, holistic immunological model of COVID-19: implications for prevention, diagnosis, and public health measures. *Pediatric Allergy and Immunology*, Oxford, May 2020. DOI: 10.1111/pai.13271. Disponível em: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/pai.13271. Acesso em: 1 ago. 2020.

MCGONAGLE, D. *et al*. Immune mechanisms of pulmonary intravascular coagulopathy in COVID-19 pneumonia. *The Lancet Rheumatology*, London, v. 2, n. 7, p. e437-e445, May 2020. DOI: https://doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30121-1. Disponível em: https://www.thelancet.com/journals/lanrhe/article/PIIS2665-9913(20)30121-1/fulltext. Acesso em: 2 ago. 2020.

MEHTA, P. *et al.* COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *The Lancet*, London, v. 395, n. 10229, p. 1033-1034, Mar. 2020. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0. Disponível em: https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)30628-0/fulltext. Acesso em: 2 ago. 2020.

NI, L. *et al.* Detection of SARS-CoV-2-Specific Humoral and Cellular Immunity in COVID-19 Convalescent Individuals. *Immunity*, Cambridge, v. 52, n. 6, p. 971-977, June 2020. DOI: https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.04.023. Disponível em: https://www.cell.com/immunity/fulltext/S1074-7613(20)30181-3?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS1074761320301813%3Fshowall%3Dtrue. Acesso em: 2 ago. 2020.

OKE, J., HENEGHAN, C. Global COVID-19 Case Fatality Rates-CEBM. *CEBM Research*, Oxford, 2020. Disponível em: https://www.cebm.net/covid-19/global-covid-19-case-fatality-rates/. Acesso em: 31 maio 2020.

PACHA, O.; SALLMAN, M. A.; EVANS, S. E. COVID-19: a case for inhibiting IL-17? *Nature Reviews Immunology*, London, v. 20, n. 6, p. 345-346, May 2020. DOI: 10.1038/s41577-020-0328-z. Disponível em: https://www.nature.com/articles/s41577-020-0328-z. Acesso em: 2 ago. 2020.

PAN, Y. *et al.* Viral load of SARS-CoV-2 in clinical samples. *Lancet Infectious Diseases*, New York, v. 20, n. 4, p. 411-412, Apr. 2020. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30113-4 Disponível em: https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(20)30113-4/fulltext. Acesso em: 2 ago. 2020.

PAREEK, M. *et al.* Ethnicity and COVID-19: an urgent public health research priority. *The Lancet*, London, v. 395, n. 10234, p. 1421-1422, May 2020. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30922-3. Disponível em: https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)30922-3/fulltext. Acesso em: 2 ago. 2020.

PERLMAN, S.; DANDEKAR, A. A. Immunopathogenesis of coronavirus infections: implications for SARS. *Nature Reviews Immunology*, London, v. 5, n. 12, p. 917-927, Dec. 2005. DOI: 10.1038/nri1732. Disponível em: https://www.nature.com/articles/nri1732. Acesso em: 2 ago. 2020.

SHI, H. *et al.* Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The Lancet Infectious Diseases*, New York, v. 20, n. 4, p. 425-434, Apr. 2020. DOI:https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30086-4. Disponível em: https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(20)30086-4/fulltext. Acesso em: 2 ago. 2020.

SU, H. *et al*. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China. *Kidney International*, Malden, v. 98, n. 1, p. 219-227, Apr. 2020. DOI: https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.04.003. Disponível em: https://www.kidney-international.org/article/S0085-2538(20)30369-0/fulltext. Acesso em: 2 ago. 2020.

TADIC, M. *et al*. COVID-19, hypertension and cardiovascular diseases: Should we change the therapy? *Pharmacological Research*, London, v. 158, May 2020. DOI: 10.1016/j.phrs.2020.104906. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1043661820312147?via%3Dihub. Acesso em: 2 ago. 2020.

TIAN, W. *et al*. Predictors of mortality in hospitalized COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Medical Virology*, New York, 2020. DOI: 10.1002/jmv.26050. Disponível em: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jmv.26050. Acesso em: 2 ago. 2020.

TO, K. K.-W. *et al*. Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. *The Lancet Infectious Diseases*, New York, v. 20, n. 5, p. 565-574, May 2020. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30196-1. Disponível em: https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(20)30196-1/fulltext. Acesso em: 2 ago. 2020.

TOMASONI, D. *et al*. COVID 19 and heart failure: from infection to inflammation and angiotensin II stimulation. Searching for evidence from a new disease. *European Journal of Heart Failure*, Amsterdam, 2020. Disponível em: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ejhf.1871. Acesso em: 2 ago. 2020.

VABRET, N. *et al*. Immunology of COVID-19: current state of the science. *Immunity*, Cambridge, v. 52, n. 6, p. 910-941, June 2020. DOI: 10.1016/j.immuni.2020.05.002. Disponível em: https://www.cell.com/immunity/fulltext/S1074-7613(20)30183-7?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS1074761320301837%3Fshowall%3Dtrue. Acesso em: 2 ago. 2020.

VAN DOREMALEN, N. *et al*. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *New England Journal of Medicine*, Boston, v. 382, n. 16, p. 1564-1567, Apr. 2020. DOI: 10.1056/NEJMc2004973. Disponível em: https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMc2004973?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%200pubmed. Acesso em: 2 ago. 2020.

VAN DORP, L. *et al.* No evidence for increased transmissibility from recurrent mutations in SARS-CoV-2. *Biorxiv,* [*s. l.*], May 2020. DOI: http://biorxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.05.21.108506. Disponível em: https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.05.21.108506v1. Acesso em: 31 maio 2020.

VARGA, Z. *et al.* Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *The Lancet*, London, v. 395, n. 10234, p. 1417-1418, May 2020. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5. Disponível em: https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)30937-5/fulltext. Acesso em: 2 ago. 2020.

VENKATAKRISHNAN, A. J. *et al.* Knowledge Synthesis from 100 Million Biomedical Documents Augments the Deep Expression Profiling of Coronavirus Receptors. *elife*, Cambridge, 2020. DOI: 10.7554/eLife.58040. Disponível em: https://elifesciences.org/articles/58040. Acesso em: 2 ago. 2020.

WAN, S. *et al*. Characteristics of lymphocyte subsets and cytokines in peripheral blood of 123 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus pneumonia (NCP). *MedRxiv*, [*S. l.*], 12 Feb. 2020. Disponível em: http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.02.10.20021832. Acesso em: 2 ago. 2020.

WANG, D. *et al.* Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus–Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*, Chicago, v. 323, n. 11, p. 1061-1069, Mar. 2020. DOI: 10.1001/jama.2020.1585 Disponível em: https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2761044. Acesso em: 2 ago. 2020.

WANG, W. *et al.* Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. *JAMA*, Chicago, v. 323, n. 18, p. 1843-1844, 2020. DOI:10.1001/jama.2020.3786. Disponível em: https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2762997. Acesso em: 2 ago. 2020.

WÖLFEL, R. *et al.* Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature*, London, v. 581, n. 7809, p. 465-469, Apr. 2020. DOI: 10.1038/s41586-020-2196-x. Disponível em: https://www.nature.com/articles/s41586-020-2196-x. Acesso em: 2 ago. 2020.

WONG, C. K. *et al.* Plasma inflammatory cytokines and chemokines in severe acute respiratory syndrome. *Clinical & Experimental Immunology*, Oxford, v. 136, n. 1, p. 95-103, Apr. 2004. DOI: 10.1111/j.1365-2249.2004.02415.x. Disponível em: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1365-2249.2004.02415.x?sid=nlm%3Apubmed. Acesso em: 2 ago. 2020.

WRAPP, D. *et al*. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science*, New York, v. 367, n. 6483, p. 1260-1263,13 Mar. 2020. DOI: 10.1126/science.abb2507. Disponível em: https://science.sciencemag.org/content/367/6483/1260.long. Acesso em: 2 ago. 2020.

XU, H. *et al*. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. *International Journal of Oral Science*, [*s. l.*], v. 12, n. 1, p. 1-5, Dec. 2020. DOI: 10.1038/s41368-020-0074-x. Disponível em: https://www.nature.com/articles/s41368-020-0074-x. Acesso em: 2 ago. 2020.

YAN, R. *et al*. Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. *Science*, New York, v. 367, n. 6485, p. 1444-1448, Mar. 2020. DOI: 10.1126/science.abb2762. Disponível em: https://science.sciencemag.org/content/367/6485/1444.long. Acesso em: 2 ago. 2020.

ZHANG, H. *et al*. Digestive system is a potential route of COVID-19: an analysis of single-cell coexpression pattern of key proteins in viral entry process. *Gut*, London, v. 69, n. 6, p. 1010-1018, June 2020. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-320953. Disponível em: https://gut.bmj.com/content/69/6/1010. Acesso em: 2 ago. 2020.

ZHONG, J. *et al*. The immunology of COVID-19: is immune modulation an option for treatment? *The Lancet Rheumatology*, London, v. 2, n. 7, p. e428-e436, July 2020. DOI: https://doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30120-X. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S266599132030120X. Acesso em: 2 ago. 2020.

ZHOU, C. *et al*. COVID-19 with spontaneous pneumomediastinum. *The Lancet Infectious Diseases*, New York, v. 20, n. 4, p. 510, Apr. 2020. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30156-0. Disponível em: https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(20)30156-0/fulltext. Acesso em: 2 ago. 2020.

ZHOU, P. *et al*. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*, London, v. 579, n. 7798, p. 270-273, Mar. 2020. DOI: 10.1038/s41586-020-2012-7. Disponível em: https://www.nature.com/articles/s41586-020-2012-7. Acesso em: 2 ago. 2020.

ZHU, N. *et al*. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *New England Journal of Medicine*, v. 382, n. 8, p. 727-733, Feb. 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa2001017. Disponível em: https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2001017?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%200pubmed. Acesso em: 2 ago. 2020.

ZOU, L. *et al.* SARS-CoV-2 Viral Load in Upper Respiratory Specimens of Infected Patients. *New England Journal of Medicine*, Boston, v. 382, n. 12, p. 1177-1179, Mar. 2020. Disponível em: https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMc2001737?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%200pubmed. Acesso em: 2 ago. 2020.

ZUO, Y. *et al.* Neutrophil extracellular traps in COVID-19. *JCI Insight*, Ann Arbor, v. 5, n. 11, June 2020. DOI: 10.1172/jci.insight.138999. Disponível em: https://insight.jci.org/articles/view/138999. Acesso em: 2 ago. 2020.

Cap. 6

Alterações da coagulação na COVID-19

Patrícia Lima Junqueira[1]
Ana Carla Gois Franco[2]
Marilda de Souza Gonçalves[3]
Isa Menezes Lyra[4]

1 Médica, atua em Hematologia, com ênfase em Trombose e Hemostasia no Hospital Universitário Professor Edgard Santos (Hupes) da Universidade Federal da Bahia (UFBA).

2 Médica, atua em Hematologia e Hemoterapia no Núcleo de Oncologia da Bahia (NOB), Hospital Português e Instituto Couto Maia.

3 Farmacêutica Bioquímica, atua em Hematologia e Genética na Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) da Bahia e na Universidade Federal da Bahia (UFBA).

4 Médica, atua em Hematopediatria e Hemoterapia na Universidade Federal da Bahia (UFBA), na Fundação de Hematologia e Hemoterapia da Bahia (Hemoba), na Universidade Salvador (Unifacs), na Laureate Universitie e no Hospital do Subúrbio.

JUNQUEIRA, P. L.; GÓIS, A. C. F.; GONÇALVES, M. de S.; LYRA, I. M. Alterações da coagulação na COVID-19. *In*: BARRAL-NETTO, M.; BARRETO, M. L.; PINTO JUNIOR, E. P.; ARAGÃO, E. (org.). *Construção de conhecimento no curso da pandemia de COVID-19*: aspectos biomédicos, clínico-assistenciais, epidemiológicos e sociais. Salvador: Edufba, 2020. v. 1. DOI: https://doi.org/10.9771/9786556300443.006.

A COVID-19 é desencadeada pelo vírus de RNA SARS-CoV-2 e foi identificada na China, em dezembro de 2019, sendo reconhecida como uma doença inflamatória sistêmica, com apresentação grave em cerca de 15% dos indivíduos infectados. (HUAN; WANG, 2020) Alterações na hemostasia sanguínea, com desencadeamento de coagulopatia, têm sido frequentes entre os indivíduos acometidos pela COVID-19. Essas alterações têm sido consideradas como marcadores de gravidade da doença, fato que reforça a necessidade de discussões sobre o tema, com abordagens mais amplas entre as aspectos fisiopatológicos, laboratoriais e clínicos, com enfase para o manejo dos indivíduos que apresentam risco elevado e maior susceptibilidade para evoluirem para um desfecho fatal.

Aspectos fisiopatológicos

A entrada do SARS-CoV-2 nas células ocorre em função da alta afinidade entre a glicoproteína *Spike* (S) viral e o receptor da Enzima Conversora da Angiotensina 2 (ACE2), presentes em diferentes órgãos e tecidos, como o epitélio respiratório, endotélio vascular, miócitos cardíacos, intestino delgado e adipócitos. (THACHIL, 2020)

O SARS-CoV-2 apresenta tropismo pelos pneumócitos, uma vez que os tecidos pulmonares são ricos em ACE2, e induz lesão direta alveolar, o que contribui para a inflamação pulmonar e hipoxemia detectadas em parte dos pacientes. Além disso, o vírus é capaz de desencadear resposta tromboinflamatória, com liberação de diferentes citocinas, marcadamente a Interleucina 2 (IL-2), IL-6, IL-7, Fator Estimulador de Colônias Granulocitárias (G-CSF), Proteína Induzível (CXCL10/IP10) do Interferon gama (IFN γ), Proteína Quimiotática-1 de Macrófagos (MCP-1), Proteína-1 Alfa Inflamatória de Macrófagos (MIP-1A) e Fator de Necrose Tumoral Alfa (TNF-A); com ativação do sistema complemento, disfunção endotelial, degradação do glicocálix, ativação plaquetária e do sistema de coagulação e inibição da fibrinólise. (MEHTA et al., 2020; VIOLI et al., 2020; WALLS et al., 2020)

A ativação coordenada dos sistemas imune e hemostático representa um mecanismo importante na defesa do hospedeiro e ocorre na presença de diferentes patógenos. O SARS-CoV-2 pode induzir, em alguns casos, ativação exacerbada do sistema imune, denominada por diferentes autores como “uma tempestade de citocinas” e, consequentemente, a ativação monocitária, expressão de fator tecidual e liberação de outras substâncias procoagulantes, além de ativação plaquetária. A disfunção endotelial difusa faz-se presente, com degradação do glicocálix e perda das funções anti-inflamatórias, antitrombóticas e de regulação da permeabilidade do endotélio vascular. Tais alterações promovem, ainda, o aumento de moléculas de adesão e a ativação de polimorfonucleares, com subsequente liberação das *Neutrophil Extracellular Traps* (NETS) e seus DNAs procoagulantes, histonas e moléculas indutoras de lesão. As alterações descritas acima culminam em ativação do sistema de coagulação e no aumento da geração de trombina, com redução de anticoagulantes naturais e supressão da fibrinólise, que é mediada,

principalmente, pela interdição do inibidor da via do fator tecidual. (GIANES; ZIOGAS; GIANNI, 2020; WRIGHT et al., 2020)

A ativação exacerbada da coagulação, com o aumento da geração de trombina, formação de trombos na micro e macrovasculatura, tem sido associada à síndrome respiratória aguda que surge entre o sétimo e décimo dia do início dos sintomas nos pacientes. (GIANES; ZIOGAS; GIANNI, 2020; VIOLI et al., 2020)

Alterações laboratoriais

As alterações em parâmetros da coagulação têm sido observadas nos pacientes internados com COVID-19, marcadamente naqueles que evoluíram com gravidade e óbito. A elevação dos produtos de degradação da fibrina e do fibrinogênio correlaciona-se com os níveis de IL-6 e o prolongamento do Tempo de Protrombina (TP), que são descritos em diferentes fases da doença, particularmente nos pacientes críticos. Notadamente, a contagem de plaquetas tem se mostrado mais elevada quando se compara a pacientes não infectados pelo SARS-CoV-2. (GUAN et al., 2020; HUAN et al., 2020; MARIETTA et al., 2020; RODRIGUEZ-MORALES et al., 2020; YIN et al., 2020)

Estudos com tromboelastografia reforçam a existência de hipercoagulabilidade e a ocorrência de Coagulação Intravascular Disseminada (CIVD) do tipo trombótica na COVID-19. (BOTTINO et al., 2020) O dímero-D encontra-se elevado cerca de três a seis vezes, sendo reconhecido como marcador de prognóstico e mortalidade. (LIPPI; FAVALORO, 2020; TERPOS et al., 2020)

Manifestações clínicas

Desde o início da pandemia na China, já foram observados eventos tromboembólicos e acroisquemia, principalmente em pacientes graves e críticos. (HUANG; et al., 2020; YIN et al., 2020)

A constatação de que a síndrome respiratória aguda da COVID-19 tratava-se de um quadro atípico, com hipoxemia associada à complacência pulmonar normal e os posteriores estudos de necrópsia, com evidência de microtromboses em diferentes tecidos, reforçaram que a magnitude da resposta tromboinflamatória seria um dos pilares nas manifestações clínicas na COVID-19. (DOLHNIKOFF et al., 2020; GATTINONI et al., 2020; TANG et al., 2020)

Manejo da coagulopatia na COVID-19

O melhor entendimento fisiopatológico da COVID-19 e a caracterização de CIVD trombótica associada têm tornado a terapia anticoagulante uma intervenção importante no contexto da doença, especialmente em pacientes internados. (HUANG et al., 2020)

A tromboprofilaxia farmacológica deve ser considerada em todo paciente admitido por COVID-19, preferencialmente com heparina de baixo peso molecular. (LODIGIANI et al., 2020; PORFIDIA; POLA, 2020)

Estudos recentes sugerem a necessidade de doses de heparina acima da profilática habitual em situações específicas, como em obesos, portadores de comorbidades múltiplas e indivíduos que evoluem com piora respiratória. As heparinas são glicosaminoglicanos com efeito anti-inflamatório, além da sua clássica atividade antitrombótica. (JACKSON et al., 2019)

Estudos observacionais sugerem a melhora clínica e a redução de mortalidade em associação ao uso das heparinas em população hospitalizada por complicações da COVID-19. (SHI et al., 2020)

O suporte transfusional deve ser considerado nos pacientes que evoluírem com intercorrências hemorrágicas e/ou alterações como hipofibrinogenemia e plaquetopenia grave.

População pediátrica

As manifestações trombóticas em crianças com a COVID-19 são menos frequentes devido às peculiaridades inerentes ao sistema hemostático infantil que está em desenvolvimento, no qual há geração menor de trombina e características fisiológicas protetoras do endotélio vascular. Habitualmente, as crianças e adolescentes infectados são assintomáticos ou cursam a doença com formas leves ou moderadas. (TAGARRO et al., 2020) Entretanto, os casos graves têm sido relatados em (crianças e adolescentes) portadores de doença pulmonar crônica, câncer, diabetes *mellitus*, neuropatias, doentes renais crônicos em diálise, hepatopatas e pacientes oncológicos ou imunossuprimidos por diversas causas. Nessas situações de gravidade, a presença de microtromboses e eventos isquêmicos, principalmente acidente vascular cerebral, podem ocorrer em adolescentes; nesses casos, a monitorização do dímero-D deve ser realizada sempre que possível. Os quadros de CIVD também podem ocorrer de forma semelhante ao que acontece em pacientes adultos, sendo associados a um prognóstico reservado. (TAGARRO et al., 2020)

Recentemente, foi emitido um alerta de uma forma nova de apresentação clínica em pediatria: a síndrome inflamatória multissistêmica associada à COVID-19, cuja definição de caso necessita a confirmação da infecção pelo SARS-CoV-2, soroconversão

ou exposição à COVID-19 nas últimas quatro semanas antes do início dos sintomas. O quadro clínico é o de febre persistente, com temperatura maior que 38,5°C, que está presente em todos os pacientes descritos, exantema em mais da metade das crianças, conjuntivite não purulenta, dor abdominal, diarréia, náuseas, vômitos, odinofagia, exantema polimorfo, adenopatia cervical > 1,5cm edema de mãos e pés, torpor, coma, hipotensão arterial e dados clínicos e laboratoriais compatíveis com síndrome de Kawasaki, critérios completos ou incompletos. Os relatos de manifestações respiratórias são menos frequentes. Sugere-se ser uma complicação tardia caracterizada por resposta imunológica desproporcional à infecção. A Organização Munidal da Saúde (OMS) publicou um documento sugerindo a definição de caso preliminar para identificação precoce de casos suspeitos. A presença de distúrbios da coagulação, como hipofibrinogenemia e aumento do dímero-D, tem sido observada na maioria dos pacientes e em alguns tem sido identificada CIVD manifesta e trombocitopenia. O hemograma pode apresentar linfopenia ou neutrofilia e a presença de ferritina e PCR elevadas corroboram a natureza inflamatória. Sugerimos o monitoramento rigoroso dessas crianças para identificação e manejo precoce de manifestações trombóticas ou de sangramento. (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2020b)

Um caso de trombocitopenia imune foi descrito em uma criança de dez anos de idade associada à infecção pelo SARS-CoV-2, o que ressalta a importância do diagnóstico associado a esse quadro para que sejam implementadas medidas adequadas na condução em ambiente hospitalar e evitar a disseminação comunitária. (TSAO; CHASON; FEARON, 2020)

Dado o exposto, observa-se que a COVID-19 é uma doença desafiadora para todos os profissionais de saúde, que de forma colegiada e incessante vêm trabalhando para responder a diversos questionamentos sobre a infecção e aprimorar a assistência oferecida. Até o presente momento, as principais manifestações

observadas em relação à coagulação foram aqui descritas e, certamente, um número maior de evidencias científicas ainda serão alcançadas, de forma que possamos entender melhor os mecanismos que estão envolvidos nessa patologia tão heterogênea e letal.

Referências

BOTTINO, N. *et al.* Hypercoagulability of COVID-19Patients in Intensive Care Unit. A Report of Thromboelastography Findings and Other Parameters of Hemostasis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, Oxford, v. 18, n. 7, p. 1738-1742, 2020. DOI: 10.1111/jth.14850. Disponível em: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/jth.14850. Acesso em: 20 abr. 2020.

DOLHNIKOFF, M. *et al.* Pathological evidence of pulmonary thrombotic phenomena in severe COVID. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, Oxford, v. 18, n. 6, p. 1517-1519, 2020. DOI: 10.1111/jth.14844. Disponível em: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jth.14844. Acesso em: 20 abr. 2020.

GATTINONI, L. *et al.* COVID-19 Does Not Lead to a "Typical" Acute Respiratory Distress Syndrome. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, New York, v. 15, n. 201, p. 1299-1300, 2020. DOI:10.1164/rccm.202003-0817. Disponível em: https://www.atsjournals.org/doi/full/10.1164/rccm.202003-0817LE. Acesso em: 2 abr. 2020.

GIANNIS, D.; ZIOGAS, I. A.; GIANNI, P. Coagulation disorders in coronavirus infected patients: COVID-19, SARS-CoV -1, MERS-CoV and lessons from the past. *Journal of Clinical Virology*, Amsterdam, v. 127, n. 104362, p. 1-4, 2020.

GUAN, W. J. *et al.* Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *The New England Journal of Medicine*, Waltham, Mass., v. 382, n. 18, p. 1708-1720, June 2020.

HUAN, H. *et al.* Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, Berlin, v. 58, n. 7, p. 1116-1120, 2020. DOI: 10.1515/cclm-2020-0188. Disponível em: https://www.degruyter.com/view/journals/cclm/58/7/article-p1116.xml. Acesso em: 7 ago. 2020.

HUANG, C. *et al*. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*, London, v. 39, n. 10223, 497-506, 2020. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5. Disponível em: https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)30183-5/fulltext. Acesso em: 7 ago. 2020.

JACKSON S. P.; DARBOUSSET, R.; SCHOENWAELDER, S. M. Thromboinflammation: challenges on therapeutically targeting coagulation and other host defenseme chanisms. *Blood*, New York, v. 13, n. 9, p. 906-918, 2019.

KREUZIGER, L. *et al*. COVID-19 and VTE/anticoagulation: Frequently Asked Questions. *American Society of Hematology*, Washington, 2020. Disponível em: https://www.hematology.org/covid-19/covid-19-and-vte-anticoagulation. Acesso em: 20 jul. 2020.

LIPPI, G.; FAVALORO, E. J. D-dimer is associated with severity of coronavirus disease2019 (COVID-19): a pooled analysis. *Thromb Haemost*, Stuttgart, v. 120, n. 5, p. 876-878, 2020. DOI: 10.1055/s-0040-1709650. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7295300/. Acesso em: 20 abr. 2020.

LODIGIANI, C. *et al*. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thrombosis Research*, Elmsford, NY, v. 191, p. 9-14, 2020. DOI: 10.1016/j.thromres.2020.04.024. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0049384820301407?via%3Dihub. Acesso em: 5 maio 2020.

MARIETTA, M *et al*. COVID-19 and haemostasis: a position paper from Italian Society on Thrombosis and Haemostasis (SISET). *Blood Transfusion*, Milano, v. 18, n. 3, p. 167-169, May 2020. DOI: 10.2450/2020.0083-20. Disponível em: http://www.bloodtransfusion.it/articolo.aspx?idart=003290&idriv=000151. Acesso em: 30 maio 2020.

MEHTA, P. *et al*. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *The Lancet*, London, v. 395, n.10229, p. 1033- 1034, 2020.

NEGRI, E. M. *et al*. Heparin therapy improving hypoxia in COVID-19 patients - acase series. *MedrXiv*, [*s. l.*], 2020. DOI: 10.1101/2020.04.15.20067017. Disponível em: https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.15.20067017v2.full.pdf. Acesso em: 3 maio 2020.

PARANJPE, I. *et al.* Association of Treatment Dose Anticoagulation with In-Hospital Survival Among Hospitalized Patients with COVID-19. *Journal of the American College of Cardiology*, [New York], v. 76, n. 1, p. 122-124, May 2020. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.05.001. Disponível em: https://www.onlinejacc.org/content/76/1/122. Acesso em: 1 jul. 2020.

PORFIDIA, A; POLA, R. Venous thromboembolism and heparin use in COVID-19 patients: juggling between pragmatic choices, suggestions of medical societies and the lack of guidelines. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, [Dordrecht], v. 50, n. 1, p. 68-71, 2020. DOI: https://doi.org/10.1007/s11239-020-02125-4. Disponível em: https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s11239-020-02125-4.pdf. Acesso em: 20 jun. 2020.

RODRIGUEZ-MORALES, A. J. *et al.* Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Travel Medicine and Infectious Disease*, Amsterdam, v. 34, 2020. DOI: 10.1016/j.tmaid.2020.101623. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7102608/pdf/main.pdf. Acesso em: 7 ago. 2020.

SHI, C. *et al.* The potential of low molecular weight heparin to mitigate cytokine storm in 2 severe COVID-19 patients: a retrospective clinical study. *MedRxiv*, [*s. l.*], 2020. DOI: 10.1101/2020.03.28.20046144.2 Disponível em: https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.28.20046144v3. Acesso em: 30 abr. 2020.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA. Departamento Científico de Terapia Intensiva. *COVID – 19:* Protocolo de Diagnóstico e Tratamento em Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica. São Paulo, 20 maio 2020a. Disponível em: https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/22487d-NA_-_COVID-_Protoc_de_Diag_Trat_em_UTI_Pediatrica.pdf. Acesso em: 25 maio 2020.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA. *Síndrome inflamatória multissistêmica em crianças e adolescentes provavelmente associada à COVID-19*: uma apresentação aguda, grave e potencialmente fatal. São Paulo, 20 maio 2020b. Disponível em: https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/22532d-NA_Sindr_Inflamat_Multissistemica_associada_COVID19.pdf. Acesso em: 25 maio 2020.

TAGARRO, A. *et al.* Screening and Severity of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Children in Madrid, Spain. *JAMA Pediatrics*, Chicago, 2020. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2020.1346. Disponível em: https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/22532d-. Acesso em: 25 maio 2020.

TANG, N. *et al.* Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, Oxford, v. 18, n. 4, p. 844-847, 2020. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7166509/pdf/JTH-18-844.pdf. Acesso em: 7 ago. 2020.

TERPOS, E. *et al.* Hematological findings and complications of COVID-19. *American Journal of Hematology*, [New York], v. 95, n. 7, p. 834-847, 2020. DOI: 10.1002/ajh.25829. Disponível em: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ajh.25829. Acesso em: 10 abr. 2020.

THACHIL, J. The versatile heparin in COVID-19. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, Oxford, v. 18, n. 5, 1020-1022, 2020. DOI: 10.1111/jth.14821. Disponível em: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jth.14821. Acesso em: 15 maio 2020.

TSAO, H. S.; CHASON, H. M.; FEARON, D. M. Immune thrombocytopenia (ITP) in a SARS-CoV2–positive pediatric patient. *Pediatrics*, Springfield, 2020. DOI: 10.1542/peds.2020-1419. Disponível em: https://pediatrics.aappublications.org/content/146/2/e20201419. Acesso em: 10 abr. 2020.

VIOLI, F. *et al.* Hypercoagulation and Antithrombotic Treatment in Coronavirus 2019: A New Challenge. *Thromb Haemost*, Stuttgart, v. 120, n. 6, p. 949-956, 2020. DOI:10.1055/s-0040-1710317. Disponível em: https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/pdf/10.1055/s-0040-1710317.pdf. Acesso em: 29 abr. 2020.

WALLS, A. L. C *et al.* Structure, function, and antigenicity of the SARSCoV-2 spike glycoprotein. *Cell*, Cambridge, v. 181, n. 2, p. 281-292, 2020. DOI: 10.1016/j.cell.2020.02.058. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0092867420302622 . Acesso em: 30 abr. 2020.

WRIGHT, F. L. *et al.* Fibrinolysis Shutdown Correlates to Thromboembolic Events in Severe COVID-19. *Journal of the American College of Surgeons*, Chicago, v. 231, n. 2, p. 193-203, May 2020. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2020.05.007. Disponível em: https://www.journalacs.org/article/S1072-7515(20)30400-2/fulltext. Acesso em: 7 ago. 2020.

YIN, S. *et al.* Difference of coagulation features between severe pneumonia induced by SARS-CoV2 and non-SARS-CoV2. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, [Dordrecht], Apr. 2020. DOI: 10.1007/s11239-020-02105-8. Disponível em: https://www.springer.com/journal/11239. Acesso em: 14 maio 2020.

Cap. 7

COVID-19 na mulher

Sofia Andrade de Oliveira[1]

1 Fez Residência Médica em Ginecologia e Mestrado na Universidade Federal de São Paulo (Unifesp), especialização em Reprodução Humana na Universidade Rey Juan Carlos em Madrid e é professora de Ginecologia da Universidade do Estado da Bahia (UNEB).

OLIVEIRA, S. A. COVID-19 na mulher. *In*: BARRAL-NETTO, M.; BARRETO, M. L.; PINTO JUNIOR, E. P.; ARAGÃO, E. (org.). *Construção de conhecimento no curso da pandemia de COVID-19*: aspectos biomédicos, clínico-assistenciais, epidemiológicos e sociais. Salvador: Edufba, 2020. v. 1. DOI: https://doi.org/10.9771/9786556300443.007.

Vantagens do sexo feminino na infecção pelo SARS-CoV-2

Em muitos países, a incidência de óbitos por COVID-19 em homens equivale a mais que o dobro de casos de óbitos em mulheres. Dados de estudos epidemiológicos anteriores corroboram com as observações emergentes atuais, que indicam uma relação importante entre o sexo e a infecção pelo coronavírus e sua evolução clínica. (GEDHARD et al., 2020) Cerca de 60% das mortes por COVID-19 são reportadas em homens. (GEMMATI et al., 2020)

As diferenças entre os sexos quanto à intensidade, à prevalência, à gravidade e à mortalidade nas infecções já foram descritas em outras patologias virais. A tendência na mulher é sempre evidenciar uma melhor resposta às infecções tanto a nível imunológico humoral quanto celular. Esse fenômeno pode estar relacionado às diferenças nos níveis hormonais estrogênicos e androgênicos entre os sexos, já que estrogênio e testosterona se ligam a receptores de células de atividade imunológica. Sabe-se que o estrogênio está envolvido, quando em altos níveis, com a supressão da resposta imune inata e quando em baixos níveis, relaciona-se com a atividade imunoestimulante. A ADAM metalopeptidase (ADAM17) associada à atividade da Enzima Conversora de Angiotensina 2 (ACE2),

possui sua expressão regulada pelos níveis de estrogênio. (CONTI; YOUNES, 2020)

Porém, essas diferenças podem também estar relacionadas à expressão não balanceada de genes nos cromossomos X e Y já que muitos genes relacionados à atividade imunológica estão no cromossomo X e parecem estar mais ativados nas células imunes da mulher. (GEDHARD et al., 2020; GEMMATI et al., 2020)

A atividade gênica produzida por um único cromossomo X é satisfatória para o ser humano. O fato de ter dois cromossomos X diferentes – um de origem paterna e um materno – faz com que a mulher inative um dos cromossomos X em cada célula. Desse modo, a mulher tem a possibilidade de ter dois tipos celulares diferentes em todos os tecidos, fenômeno também conhecido como mosaicismo. Esse fato gera um ambiente de melhor adaptabilidade e plasticidade na mulher, principalmente nas mais jovens quando a ativação ou inativação de alelos no cromossomo X acontece de modo mais eficaz. O tabagismo parece também influenciar de forma negativa nesse controle de ativação gênica. Desse modo, quando existe alguma mutação heterozigótica que possa interferir negativamente no equilíbrio imunológico, a célula acaba por ativar o alelo não mutado. Assim, através do mosaicismo celular, as mulheres modulam melhor a inflamação. (GEDHARD et al., 2020; GEMMATI et al., 2020; CONTI; YOUNES, 2020)

Um estudo de coorte, com 93 pacientes diagnosticados com COVID-19 admitidos em um hospital, comparou a carga viral, identificada através do *swab* nasofaringeo, e os níveis de Imunoglobulina G (IgG) nos homens e nas mulheres e não evidenciou diferença estatisticamente significativa. No entanto, quando foram avaliados os níveis de 71 citocinas pró-inflamatórias e quimiocinas, os níveis de Fatores de Necrose Tumoral (TNF) foram significativamente maiores nas mulheres, assim como a ativação das células T CD8+. Os homens tiveram níveis mais elevados de Ligante 5 de

quimiocina CC (CCL5), Interleucina 8 (IL-8) e Ligante 10 de quimiocina com motivo C-X-C (CXCL10). Quando avaliados os desfechos, a resposta mais pobre das células T CD8+ e a elevação dos níveis de IL-8, observadas nos homens, foram associadas a um pior prognóstico. (TAKAHASHI et al., 2020)

Uma revisão sistemática sobre transcriptômica, com dados genômicos, identificou que as alterações gênicas nos receptores ACE2 se expressam no homem com maior ênfase do que na mulher e, além disso, com atividade aumentada pelo controle dos hormônios sexuais masculinos. (TUKIAINEN et al., 2017) Além disso, o receptor ACE2 da mulher parece ter uma afinidade diferente para a proteína *spike* do SARS-CoV-2. (CONTI; YOUNES, 2020)

Sabe-se que predisposições genéticas envolvidas no desbalanceamento ACE1/ACE 2, principalmente quando associado à idade avançada e a condições de risco cardiovascular adquiridas, podem levar a disfunções endoteliais, patologias vasculares e apoptose de células alveolares, acelerando o dano pulmonar e piorando a condição infecciosa pelo coronavírus. Esse desbalanceamento parece estar mais presente em homens que em mulheres e um dos fatores levantados é o fato do gene que regula a atividade da ACE2 estar presente no cromossomo X. Desse modo, mutações ou polimorfismos que levem a uma expressão maior de ACE1 podem se expressar de modo mais evidente nos homens do que nas mulheres já que não existe, no homem, uma capacidade de compensar a mutação com a presença de outro alelo não mutado, como já relatado acima no caso das mulheres. (GEMMATI et al., 2020)

Em uma situação de infecção por SARS-CoV-2, a atividade da ACE2 já está suprimida pela ligação ao vírus, pela atividade da ADAM17 ou pelo desequilíbrio ACE1/ACE2 e, quando coexiste com alguma mutação que induza a uma maior expressão de ACE1, o dano tecidual pelo vírus pode acontecer de modo mais acentuado. Quando presente uma mutação que favoreça ainda mais

essa supressão, o risco de complicações aumenta. (GEMMATI et al., 2020)

ACE2 no útero e na vagina

A angiotensina II também tem seu papel a nível uterino na regeneração endometrial, na atividade miometrial e na indução da menstruação através da vasoconstricção das artérias espiraladas. (JING et al., 2020) O RNAm ACE2 foi identificado no útero de humanos – mais nas células epiteliais do que nas estromais e, mais acentuadamente, na fase secretiva do que na proliferativa – e também na vagina. É importante destacar que, em estudos experimentais com camundongos infectados pelo SARS-CoV-2, foi evidenciada uma alta taxa de infecção por via sexual, sugerindo a possibilidade de transmissão sexual do SARS-CoV-2 em humanos. (AZAMORA et al., 2020; JING et al., 2020)

Um relato de caso italiano evidenciou através da coleta por *swab* de secreção vaginal, um quantitativo de Proteína C-Reativa (PCR) positivo para SARS-CoV-2 em uma senhora de 65 anos com diagnóstico de COVID-19, aventando a possibilidade de transmissão da infecção por via sexual. (SCORZOLINI et al., 2020)

ACE2 no ovário

A angiotensina II atua em diversos mecanismo ovarianos, desde a indução da secreção de hormônios – estrogênio e progesterona – ao desenvolvimento folicular, maturação e atresia dos oócitos, indução da ovulação e manutenção do corpo lúteo. Desse modo, a expressão do ACE2 foi relatada em grande quantidade nas células da granulosa e no estroma ovariano (GENECARDS, 2020;

PAN et al., 2013) e, assim, os ovários e os óvulos seriam alvo em potencial do SARS-CoV-2 (ZOU et al., 2020), porém, até o momento, não temos dados suficientes para confirmar essa hipótese nem para avaliar as consequências de uma provável presença do vírus no ovário.

Até o momento, não temos informação se o SARS-CoV-2 utiliza receptores ACE2 nos ovários ou no útero e não possuímos dados sobre o impacto da infecção nos oócitos ou no desenvolvimento embrionário.

Sabe-se também que a infecção por SARS-CoV-2 pode afetar os tecidos do sistema reprodutor masculino gerando orquite grave. A orquite, quando associada a febre, pode reduzir a concentração espermática e motilidade, gerando impacto na fertilidade. (CARLSEN et al., 2003)

Gestação e SARS-CoV-2

Durante a gestação, as alterações hormonais levam a mudanças fisiológicas no sistema imune feminino, que induzem a um estado de imunotolerância e favorecem, assim, a permanência do feto. Esse evento ocorre através da atenuação fisiológica da resposta de linfócitos T Helper 1 (Th1), com consequente redução dos níveis de citocinas pró-inflamatórias – IFNg, IL-1b, IL-6 e IL-12 – e dominância da resposta Th2, com a expressão de citocinas anti-inflamatórias – IL-4 e IL-10. Tais mudanças, apesar de favorecerem a evolução da gestação, acabam por aumentar a suscetibilidade materna a infecções por patógenos intracelulares como o SARS-CoV-2. (WONG et al., 2004)

Ao mesmo tempo, muitas são as mudanças fisiológicas no sistema cardiorrespiratório da gestante:

1. dilatação dos capilares da árvore brônquica, gerando edema e dificultando a respiração nasal;
2. respiração de predominância diafragmática;
3. elevação do diafragma por compressão mecânica do volume uterino aumentado no terceiro trimestre;
4. maior consumo de oxigênio pelo binômio mãe-bebê. (RACICOT; MOR, 2017)

Essas modificações não só geram susceptibilidade às infecções respiratórias, como também retardam o diagnóstico e favorecem a progressão de uma doença focal para uma consolidação difusa pulmonar bilateralmente. (DASHRAATH et al., 2020; GOTTFREDSSON, 2008)

Apesar desse risco teórico, algumas publicações, com dados epidemiológicos, mostram que grávidas vêm apresentando um risco de contaminação e quadro clínico, na COVID-19, semelhante às mulheres não grávidas de mesma idade (FAVRE et al., 2020; FERNÁNDEZ-CARRASCO et al., 2020; LIANG; ACHARYA, 2020): a maioria evolui de modo assintomático ou apresenta sintomas leves a moderados como tosse, febre, dispneia leve, cefaleia, sintomas gastrointestinais ou anosmia. (FAVRE et al., 2020) Um estudo observacional com 155 gestantes assintomáticas, que foram admitidas para parto cesariano eletivo, evidenciou que 15,5% estavam infectadas por SARS-CoV-2. (BIANCO et al., 2020)

Por outro lado, alguns estudos têm mostrado um risco aumentado de complicações gestacionais como abortamento, pré-eclâmpsia, restrição do crescimento intrauterino, parto cesariano, parto prematuro, sofrimento fetal e rotura prematura de membranas, principalmente quando a gestante se encontra internada. (CHEN, H. et al., 2020; FERNÁNDEZ-CARRASCO et al., 2020) Uma meta-análise mostrou um aumento do risco (2,4%) de óbito

neonatal precoce e de internação em Unidade de Terapia Intensiva (UTI) neonatal. (DI MASCIO et al., 2020)

Outro fator que pode predispor a complicações gestacionais é o *status* tromboinflamatório que a COVID-19 impõe. Através da reação inflamatória com a "tempestade de citocinas" e, também, através de uma possível disfunção hepática, a paciente infectada pode apresentar um estado de hipercoagulabilidade. No caso da gestação e no puerpério, o estado fisiológico já instalado de hipercoagulabilidade aumenta ainda mais o risco de eventos tromboembólicos durante a infecção por SARS-CoV-2. (LEFFERT et al., 2018)

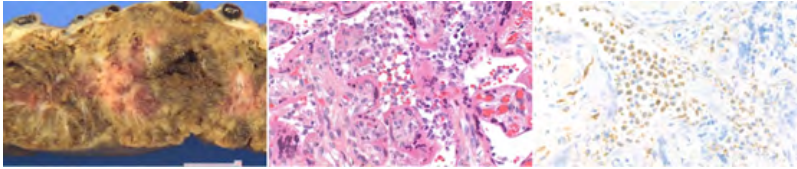
Transmissão vertical

A transmissão vertical é um evento possível do ponto de vista teórico, já que a ACE2 é ricamente expressa na placenta, nas células da decídua, no cordão umbilical e no âmnio. Na placenta, a expressão da ACE2 é ainda mais enfática na gestação inicial entre seis e nove semanas. (PRINGLE et al., 2011) De acordo com o GeneCards (2020), a expressão da ACE2 é maior na placenta do que nos pulmões.

Uma série de casos em Nova Iorque com 32 parturientes com COVID-19, estudou a placenta de 11 parturientes e evidenciou três placentas com PCR positivo para SARS-CoV-2. Nenhum dos 11 recém-nascidos apresentou PCR positivo. (PENFIELD et al., 2020)

Um outro relato de caso relevante, ainda sob revisão, diagnosticou a presença molecular da infecção pelo SARS-CoV-2 (genes E e S) na placenta. Além da placenta, também foi evidenciado PCR positivo (genes E e S) através de coleta durante a cesárea, no líquido amniótico, no sangue e nas secreções retal e nasofaríngea do recém-nascido. A Figura 1 ilustra o exame histopatológico da placenta do caso descrito, com a presença de zonas de

infarto e deposição de fibrina perivilositária, descritos no relato. (VIVANTI et al., 2020)

Figura 1 *– Estudo anatomopatológico da placenta de paciente com COVID-19*

Fonte: Vivanti e demais autores (2020, p. 10).

Mais um relato de três casos em parturientes no terceiro trimestre de gestação com COVID-19 também evidenciou vários graus de depósito de fibrina e presença de infarto placentário, mas em todos os três casos as placentas foram negativas em estudo molecular para SARS-CoV-2. (LAMOUROUX et al., 2020)

Recentemente, a infecção COVID-19 foi identificada em recém-nascidos de dois e quatro dias de vida, através de *swab* nasofaríngeo e *swab* anal. Outro neonato de mãe com COVID-19 teve elevada titulação de anticorpos Imunoglobulina M (IgM) com apenas 2 horas após o nascimento. (DONG et al., 2020) Levando em consideração que anticorpos IgM não conseguem passar pela placenta e que a detectação de anticorpos nas células humanas não são observadas em menos 96 horas de cultura, especula-se a infecção intrauterina pelo COVID-19. (PRINGLE et al., 2011)

Entretanto, outros relatos de caso publicados não identificaram presença do vírus no líquido amniótico. (CHEN, H., et al., 2020; CHEN, Y. et al., 2020; LI et al., 2020; ZHU et al., 2020) Mais uma informação relevante é a não existência, até o momento, de evidência de teratogenicidade do SARS-CoV-2.

Transmissão pelo leite

O ACE2 também foi evidenciado nas mamas. Evidências ainda fracas sugerem que o SARS-CoV-2 pode estar presente no leite materno, mas esses estudos não mostram com clareza o método de coleta do leite, o período em que foi feita a coleta nem apresentam a validação do teste PCR-TR para o leite materno.

Um estudo de revisão avaliou 13 publicações sobre leite materno e COVID-19 e das 48 amostras de leite materno – de mães portadoras de COVID-19 – avaliadas no total, uma única amostra de leite apresentou PCR positivo para SARS-CoV-2, sugerindo um risco de transmissão através da amamentação. (WU et al., 2020) Em outra publicação, duas amostras, de uma mesma paciente, apresentaram anticorpo IgG positivo para SARS-CoV-2. (LACKEY et al., 2020)

Uma revisão sistemática, feita com 22 estudos e um total de 83 recém-nascidos de parturientes portadoras de COVID-19, evidenciou um total de nove infecções por SARS-CoV-2 nos recém-nascidos (PCR positivo ou níveis elevados de anticorpos). Dentre os nove casos, seis tiveram avaliação do leite materno e secreção vaginal. Não foi evidenciado PCR positivo em nenhuma amostra. (ZENG et al., 2020)

Dado o exposto, percebe-se que o sexo feminino parece ter uma vantagem durante a infecção pelo SARS-CoV-2, por ter uma plasticidade maior durante a sua resposta imunológica na infecção. Por outro lado, quando gestante, as modificações fisiológicas da gestação parecem desfavorecer o quadro infeccioso e, além disso, a infecção pelo SARS-CoV-2 pode aumentar o risco de complicações gestacionais como abortamento, trabalho de parto prematuro, óbito fetal. Com relação ao risco de transmissão vertical, relatos de caso evidenciam o potencial de transmissão, porém, felizmente, não foram observados casos de teratogenicidade ou complicações neonatais importantes. Pela escassez de dados mais

robustos, é necessário aguardar maiores evidências científicas para conclusões mais concretas.

Referências

ALZAMORA, M. C. *et al.* Severe COVID-19 during Pregnancy and Possible Vertical Transmission. *American Journal of Perinatology*, New York, v. 37, n. 8, p. 861-865, Apr. 2020. DOI: 2020. 10.1055/s-0040-1710050. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32305046/. Acesso em: 4 de ago. 2020.

BIANCO, A. *et al.* Testing of patients and Support Persons for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection Before Scheduled Deliveries. *Obstetrics & Gynecology*, Hagerstown, v. 136, n. 2, p. 283-287, 2020. DOI: 10.1097/AOG.0000000000003985. Disponível em: https://journals.lww.com/greenjournal/fulltext/2020/08000/testing_of_patients_and_support_persons_for.10.aspx. Acesso em: 30 jul. 2020.

CARLSEN, E. *et al.* History of febrile illness and variation in semen quality. *Human Reproduction*, Oxford, v. 18, n. 10, p. 2089-2092, Oct. 2003. DOI: 10.1093/humrep/deg412. Disponível em: https://academic.oup.com/humrep/article/18/10/2089/622725. Acesso em: 30 jul. 2020.

CHEN, H. *et al.* Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *The Lancet*, London, v. 395, n. 10226, p. 809-815, Mar. 2020.

CHEN, Y. *et al.* Infants Born to Mothers with a New Coronavirus (COVID-19). *Frontiers in Pediatrics*, Lausanne, v. 8, n. 104, 2020. DOI: 10.3389/fped.2020.00104. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/339952688_Infants_Born_to_Mothers_With_a_New_Coronavirus_COVID-19. Acesso em: 30 jul. 2020.

CONTI, P.; YOUNES A. Coronavirus COV-19/SARS-COV-2 Affects Women Less Than Men: Clinical Response To Viral Infection. *Journal Of Biological Regulators & Homeostatic Agents*, Birmingham, AL, v. 34, n. 2, p. 339-343, 2020.

DASHRAATH, P. *et al.* Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic and pregnancy. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, New York, v. 222, n. 6, p. 521-531, Mar. 2020. DOI: 10.1016/j.ajog.2020.03.021. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002937820303434 . Acesso em: 4 ago. 2020

DI MASCIO, D. *et al*. Outcome of Coronavirus spectrum infections (SARS, MERS, COVID 1 -19) during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, New York, v. 2, n. 2, p. 1-9, May 2020. DOI: 10.1016/j.ajogmf.2020.100107. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/zh-Hans/severe-acute-respiratory-syndrome-sars/print. Acesso em: 4 ago. 2020.

DONG, L. *et al*. Possible Vertical Transmission of SARS-CoV-2 From an Infected Mother to Her Newborn. JAMA, Chicago, v. 323, n. 18, p. 1846-1848, Mar. 2020.

FAVRE, G. *et al*. Guidelines for pregnant women with suspected SARS-CoV-2 infection. *The Lancet*: infectious diseases, New York, v. 20, n. 6, p. 652-653, 2020.

FERNÁNDEZ-CARRASCO, F. J. *et al*. Coronavirus COVID-19 Infection and Breastfeeding: An Exploratory Review. *Revista Española de Salud Pública*, [Madrid], v. 94, p. 1-9, 2020.

GEDHARD, C. *et al*. Impact of sex and gender on COVID-19 outcomes in Europe. *Biology of Sex Differences*, London, v. 11, n. 29, p. 1-13, May 2020. DOI: 10.1186/s13293-020-00304-9. Disponível em: https://bsd.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13293-020-00304-9. Acesso em: 30 jul. 2020.

GEMMATI, D. *et al*. COVID-19 and Individual Genetic Susceptibility/Receptivity: Role of ACE1/ACE2 Genes, Immunity, Inflammation and Coagulation. Might the Double X-Chromosome in Females Be Protective against SARS-CoV-2 Compared to the Single X-Chromosome in Males? *International Journal of Molecular* Sciences, Basel, v. 21, n. 10, p. 3474, May 2020.

GENECARDS. *ACE2 Gene (Protein Coding)*. [*S. l.*], 2020. Disponível em: https:// www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=ACE2#protein_expression. Acesso em: 30 jul. 2020.

GOTTFREDSSON, M. The Spanish flu in Iceland 1918. Lessons in medicine and history. *Laeknabladid*, Reykjavik, v. 94, n. 11, p. 737-745, 2008.

JING Y. *et al*. Potential influence of COVID-19/ACE2 on the female reproductive system. *Molecular Human Reproduction*, Oxford, v. 26, n. 6, p. 367-373, 2020. DOI: 10.1093/molehr/gaaa03. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32365180/ Acesso em: 4 ago. 2020.

LACKEY, K. A. *et al*. SARS-COV-2 and human milk: what is the evidence? *MedRxiv*, [*s. l.*], p. 1-26, 2020. DOI: 10.1101/2020.04.07.20056812. Disponível em: https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.07.20056812v2. Acesso em: 4 ago. 2020.

LAMOUROUX, X. *et al*. Evidence for and against vertical transmission for SARS-CoV-2 (COVID-19). *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, New York, v. 223, n. 1, p. 91-94, 2020. DOI: 10.1016/j.ajog.2020.04.039. Disponível em: https://www.ajog.org/article/S0002-9378(20)30524-X/fulltext. Acesso em: 4 ago. 2020.

LEFFERT, L. *et al*. Members of the SVTET. The Society for Obstetric Anesthesia and Perinatology Consensus Statement on the Anesthetic Management of Pregnant and Postpartum Women Receiving Thromboprophylaxis or Higher Dose Anti- coagulants. *Anesthesia and Analgesia*, Baltimore, v. 126, n. 3, p. 928-944, 2018.

LIANG, H.; ACHARYA, G. Novel coronavirus disease (COVID-19) in pregnancy: what clinical recommendations to follow? *Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica*, Malden, v. 99, p. 439-442, Mar. 2020.

LI, N. *et al*. Maternal and neonatal outcomes of pregnant women with COVID-19 pneumonia: a case-control study. Mar. 2020. DOI: 10.1101/2020.03.10.20033605. Disponível em: https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.10.20033605v1. Acesso em: 4 ago. 2020.

PAN, P. P. *et al*. Angiotensin-converting enzymes play a dominant role in fertility. *International Journal of Molecular* Sciences, Basel, v. 14, n. 10, p. 21071-21086, Oct. 2013.

PENFIELD, C. A. *et al*. Detection of SARS-COV-2 in Placental and Fetal Membrane Samples. *American Journal of Obstetrics & Gynecology MFM*, Switzerland, 2020. DOI: 10.1016/j.ajogmf.2020.100133. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32391518/. Acesso em: 30 jul. 2020.

PRINGLE, K. G. *et al*. The expression. and localization of the human placental prorenin/renin-angiotensin system throughout pregnancy: roles in trophoblast invasion and angiogenesis? *Placenta*, London, v. 32, n. 12, p. 956-962, Dec. 2011.

RACICOT, K.; MOR, G. Risks associated with viral infections during pregnancy. *The Journal of Clinical Investigation*, Ann Arbor, v. 127, n. 5, p. 1591-1599, May 2017.

SCORZOLINI, L. *et al*. Comment of the potential risks of sexual and vertical transmission of COVID-19 infection. *Clinical Infectious Diseases*, Oxford, Apr. 2020. DOI: 10.1093/cid/ciaa445. Disponível em: https://academic.oup.com/cid/article/doi/10.1093/cid/ciaa445/5820874. Acesso em: 4 ago. 2020.

TAKAHASHI, T. *et al*. Sex Differences in immune responses to SARS-COV-2 that underlie disease outcomes. *MedRxiv*, [*s. l.*], London, v. 20, n. 8, p. 461, 2020. DOI: 10.1038/s41577-020-0378-2. Disponível em: https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.06.06.20123414v2. Acesso em: 30 jul. 2020.

TUKIAINEN, T. *et al*. Landscape of X chromosome inactivation across human tissues. *Nature*, London, v. 550, p. 244-248, 2017.

VIVANTI, A. *et al*. Transplacental transmission of SARS-COV-2 infection. *Maternal & Fetal Medicine*, [*s. l.*], p. 1- 2020. DOI: 10.21203/rs.3.rs-28884/v1. Disponível em: https://www.researchsquare.com/article/rs-28884/v1. Acesso em: 30 jul. 2020.

WONG, S. F. *et al.* Pregnancy and perinatal outcomes of women with severe acute respiratory syndrome. *General Obstetrics and Gynecology*, New York, v. 191, n. 1, p. 292-297, 2004.

WU, Y. *et al.* Coronavirus disease 2019 among pregnant Chinese women: case series data on the safety of vaginal birth and breastfeeding. *BJOG*: an International Journal of Obstetrics and Gynaecology, Oxford, p. 1109-1115, 2020. DOI: 10.1111/1471-0528.16276. Disponível em: https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/1471-0528.16276. Acesso em: 30 jul. 2020.

ZENG, H. *et al.* Antibodies in infants born to mothers with COVID-19 pneumonia. JAMA, Chicago, v. 323, n. 18, p. 1848-1849, 2020.

ZHU, H. *et al.* Clinical analysis of 10 neonates born to mothers with 2019-nCoV pneumonia. *Translational Pediatrics*, Hong Kong, v. 9, n. 1, p. 51-60, Feb. 2020. DOI: http://dx.doi.org/10.21037/tp.2020.02.06. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7036645/. Acesso em: 4 ago. 2020.

ZOU X. *et al.* Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. *Frontiers of Medicine*, Hudson, v. 14, p. 185-192, 2020. DOI: 10.1007/s11684-020-0754-0. Disponível em: https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s11684-020-0754-0.pdf. Acesso em: 4 ago. 2020.

Cap. 8

Testes diagnósticos na COVID-19

Viviane Boaventura[1]
Thiago Cerqueira-Silva[2]
Luciane Amorim Santos[3]
Marilia Santini Oliveira[4]
Ricardo Khouri[5]
Aldina Barral[6]
Manoel Barral-Netto[7]

1 Médica, com mestrado e doutorado em patologia pela Universidade Federal da Bahia (UFBA). É professora adjunta Faculdade de Medicina da Bahia da UFBA, e pesquisadora da Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz). Investiga aspectos clínicos e imunológico de doenças infecciosas.

2 Aluno do programa MD/PhD da Universidade Federal da Bahia (UFBA) no Instituto Gonçalo Moniz da Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) da Bahia e do grupo de pesquisas Neurocardio da UFBA.

3 Professora da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública (EMMSP), da Universidade Católica do Salvador (UCSal) e do Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal da Bahia (UFBA). Atua em genômica de doenças infecciosas.

4 Médica infectologista do Instituto Nacional de Infectologia (INI) e da Coordenação de Vigilância em Saúde da Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz). Possui mestrado e doutorado em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas pela Fiocruz. Atua nas áreas do Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) e vigilância em saúde.

5 Pesquisador em Saúde Pública da Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), professor adjunto da Faculdade de Medicina da Universidade Federal da Bahia (UFBA) e professor permanente das Pós-Graduações em Patologia Humana e em Ciências da Saúde. Atua em imunopatogênese de doenças infecciosas virais.

6 Médica e doutora em patologia, professora titular aposentada da Faculdade de Medicina da Universidade Federal da Bahia (UFBA) e pesquisadora titular da Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) da Bahia, chefe do Laboratório de Enf. Infecciosas de Transmissão Vetorial, atua na área de imunologia das doenças infecto-parasitárias.

7 Médico e doutor em Patologia, professor titular aposentado da Faculdade de Medicina da Universidade Federal da Bahia (UFBA) e pesquisador titular da Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) da Bahia, onde é chefe do Laboratório de Inflamação e Biomarcadores. Atua na área de imunologia das doenças infecto-parasitárias.

BOAVENTURA,V.; CERQUEIRA-SILVA, T.; SANTOS, L. A.; OLIVEIRA, M. S.; KHOURI, R.; BARRAL, A.; BARRAL-NETTO, M. Testes diagnósticos na Covid-19. *In*: BARRAL-NETTO, M.; BARRETO, M. L.; PINTO JUNIOR, E. P.; ARAGÃO, E. (org.). *Construção de conhecimento no curso da pandemia de COVID-19*: aspectos biomédicos, clínico-assistenciais, epidemiológicos e sociais. Salvador: Edufba, 2020. v. 1. DOI: https://doi.org/10.9771/9786556300443.008.

Introdução

Os testes diagnósticos laboratoriais receberam muita atenção na pandemia pelo SARS-CoV-2 em parte pelo importante papel que indivíduos pré-sintomáticos, e mesmo assintomáticos, parecem ter na transmissão do vírus. Um entendimento do papel e limitações dos métodos utilizados é de fundamental importância para a compreensão das análises do curso da pandemia. Em abril de 2020, já estava claro que o controle efetivo da pandemia dependia da implantação de medidas de distanciamento físico (MAIER; BROCKMAN, 2020) e da realização intensiva de testes (HUMANITY..., 2020) devido às características da enfermidade. Houve um consenso de que testagem de forma extensiva e medidas de isolamento salvam vidas na pandemia da COVID-19.

Há duas modalidades de testes amplamente utilizadas:

1. para identificar a presença do RNA viral;
2. para detecção dos anticorpos formados pelo ser humano contra o vírus.

O tipo de teste mais utilizado para a identificação do material genético do SARS-CoV-2 é a Reação Quantitativa em Cadeia de Polimerase por Transcriptase

Reversa (RT-qPCR). O teste positivo indica que a pessoa testada está com material viral presente no seu organismo.

Para a detecção de anticorpos séricos humanos contra o vírus SARS-CoV-2, são utilizados em larga escala os testes imunocromatográficos em cartucho, comumente designando por teste rápido, porém outras técnicas como o ensaio imunoenzimático (ELISA) e a imunoquimioluminescência também são utilizadas.

As duas modalidades de teste serão descritas e analisados seus usos e limitações.

Testes para detecção de material viral

Devido à maior sensibilidade e especificidade e à maior capacidade de testes simultâneos, o RT-qPCR tem sido a primeira escolha para o diagnóstico molecular do SARS-CoV-2. Resumidamente, o RT-qPCR consiste na transcrição da fita de RNA viral em DNA complementar (cDNA) realizada pela enzima transcriptase reversa, seguida da amplificação dessa molécula de cDNA em escala geométrica através de reação em cadeia de uma DNA polimerase. A região a ser amplificada necessita ser guiada por oligonucleotideos iniciadores – *primers* – que se ligam de maneira altamente específica ao material genético viral. A detecção do produto molecular gerado acontece através de equipamentos sofisticados que são capazes de identificar oligonucleotideos associados a fluoróforos, sondas – *probes* –, ligados de maneira altamente específica no material genético viral amplificado. O desenho e síntese desses iniciadores e sondas constituem o princípio desses testes moleculares, determinando a especificidade e sensibilidade de detecção viral de cada protocolo. Vários protocolos de RT-qPCR, compostos por iniciadores e sondas únicos, foram desenvolvidos desde o primeiro sequenciamento viral das amostras coletadas de pacientes com COVID-19.

Além das características específicas dos protocolos – *primers*, sondas e enzimas –, diversos outros fatores também podem influenciar diretamente a sensibilidade e especificidade de um teste molecular durante a rotina. Entre esses, estão os fatores associados à fase pré-analítica, como a escolha da amostra biológica a ser coletada, a execução técnica da coleta, o tempo de doença que será realizada a coleta e o acondicionamento adequado da amostra.

O teste de RT-qPCR permite uma avaliação estimada da carga viral baseada no número de ciclos necessários para o equipamento detectar o material genético viral amplificado. Por exemplo, a presença de pouco material viral – pequena carga viral ou pouca quantidade de material coletado –, requer a realização de uma quantidade maior de ciclos de amplificação para que o material genético viral se torne detectável para o equipamento. Enquanto que uma alta carga viral é detectada pelo equipamento em poucos ciclos. Apesar da informação da quantidade viral ser importante para discussões sobre transmissibilidade e/ou evolução da doença, durante a rotina clínica/laboratorial, os laudos são expressos apenas como detectado.

Além da qualidade dos *kits*, diversos outros fatores também podem influenciar diretamente a sensibilidade e especificidade de um teste molecular durante a rotina. Entre esses, estão os fatores associados à fase pré-analítica, como a escolha da amostra biológica a ser coletada, o tempo de doença que será realizada a coleta, a execução técnica da coleta e o acondicionamento adequado da amostra.

Sobre a escolha da amostra biológicas de pacientes com COVID-19 a ser coletada, o SARS-CoV-2 já foi detectado em sangue total (1%), fezes (30%), *swabs* de orofaringe (32%), *swabs* de nasofaringe (63%) e lavado broncoalveolar (93%). (WANG et al., 2020) Foi demonstrado também altas frequências de detecção viral em amostras de salivas e *swabs* linguais. (TO et al., 2020a, 2020b; WYLLIE et al., 2020)

Preferencialmente, o procedimento de coleta de amostras do trato respiratório utilizando *swabs* exige um profissional capacitado, oferecendo um alto risco de exposição do operador a aerossóis contendo partículas virais. Recentemente, foi demonstrado que a coleta através de *swabs* sendo realizada pelo próprio indivíduo a ser testado, também apresentou uma alta sensibilidade e especificidade na detecção do vírus, com uma forte correlação entre os valores de detecção viral das amostras oriundas da autocoleta e das amostras coletadas por um profissional experiente. Outra opção a ser considerada é a detecção viral em amostras de saliva que pode ser facilmente autocoletada de maneira não invasiva. A disseminação dessas estratégias de autocoleta permitiria a maior adesão dos indivíduos testados, dispensando a necessidade de uma estrutura complexa montada para coleta. Entretanto, a autocoleta de amostra gera muita insegurança quanto a qualidade, apesar das publicações mostrarem o contrário (TO et al., 2020a; WANG et al., 2020; WYLLIE et al., 2020), ainda tem sido pouco empregada nos quase sete meses iniciais da pandemia.

Em relação à coleta de material para detecção viral em pacientes com COVID-19, o período com menor proporção de resultados falso-negativos e maior carga viral acontece entre o momento logo antes até o terceiro dia após o início dos sintomas. (KUCIRKA et al., 2020; TO et al., 2020a) Porém, há relato de persistência de testagem positiva para o vírus por tempo mais prolongado, com uma média de 14 dias para pacientes com sintomas leves, 19 dias para indivíduos assintomáticos (LONG et al., 2020) e mais de 20 dias para pacientes hospitalizados. (WÖLFEL et al., 2020) Contudo, é importante destacar que dez dias após o início dos sintomas, mesmo que o RT-qPCR seja positivo, o isolamento viral *in vitro* resultou negativo. (WÖLFEL et al., 2020) Assim, o resultado positivo no teste molecular tardio provavelmente não indica capacidade de transmissão viral pelo paciente.

O número limitado de locais habilitados para realização dos testes moleculares, muitas vezes obriga o deslocamento das amostras coletadas por longas distâncias. O tempo elevado de deslocamento, associado a altas temperaturas, pode degradar o material genético viral, gerando resultados falso-negativos. A Organização Mundial da Saúde (OMS) indica a possibilidade de manter as amostras a 4 °C por até 72h ou congelar a -80 °C se necessitar mais tempo para testar.

Como uma forma de identificar se o material coletado foi suficiente e adequado para realizar a RT-qPCR, os testes são realizados, na grande maioria, utilizando iniciadores e sondas para duas regiões do genoma viral e uma região do genoma do hospedeiro (humano). Essa região do hospedeiro humano é utilizada como controle de qualidade do material coletado, indicando que a coleta foi feita de forma adequada, com material suficiente coletado e que não houve degradação da amostra durante o transporte. Já o uso de duas regiões virais aumenta a especificidade dos *kits*, garantindo uma maior segurança no diagnóstico. Assim, um resultado é considerado detectado para SARS-CoV-2 quando é verificada amplificação para os dois genes virais do SARS-CoV-2 e o gene endógeno humano. Um resultado é considerado não detectado quando é verificada a amplificação apenas para o gene endógeno humano. Caso apenas um dos genes virais e o gene endógeno humano sejam amplificados, o resultado é considerado inconclusivo. A não amplificação do controle endógeno indica que o teste é inválido, indicando a necessidade de uma nova coleta.

Embora o RT-qPCR para a detecção do SARS-CoV-2 possa ser considerado um método sensível e específico, nenhum teste laboratorial é perfeito e seu resultado deve ser interpretado em conjunto com os dados clínicos do paciente, com outras análises laboratoriais e/ou exames de imagens radiológicos na presença de um profissional de saúde responsável pelo acompanhamento do

paciente, além dos dados epidemiológicos, para aumentar a sensibilidade clínica do exame.

Vários outros testes como amplificação isotérmica após Reverse Transcription Loop-Mediated Isothermal Amplification (RT-LAMP), os de Next Generation Sequencing (NGS), o PCR Espectrometria de massa em tempo de voo – *Time of Flight-Mass Spectrometry* (TOF-MS) –, microensaio PCR, PCR digital foram utilizadas em escala consideravelmente menor. (ZHANG et al., 2020) A melhor perspectiva para detecção do RNA viral de forma mais simples e mais rápida que o RT-qPCR parece ser o RT-LAMP. Essa técnica não requer equipamentos, pode ser feito no local da coleta, em cerca de 40 minutos, com possibilidade de detectar 10 cópias do genoma do SARS-CoV-2. (YAN et al., 2020; YU, C. et al., 2020)

Há também a perspectiva de desenvolvimento de testes mais rápidos e mais baratos para detecção de moléculas virais que não o RNA. A maior possibilidade é de detecção de proteínas virais em ensaios com anticorpos específicos contra a molécula a ser detectada em testes similares aos já utilizados para outras viroses. Os testes com essa tecnologia não possuem etapa de amplificação e são menos sensíveis, pelo que precisam ser analisados com cautela. Segundo a avaliação da Foundation for Innovative New Diagnostics (FIND) (c2019), os testes disponíveis dessa modalidade ainda não permitem seu uso adequadamente em triagem ou diagnóstico clínico. Sem um valor preditivo positivo adequado, não é recomendável, no momento, o uso dos testes de detecção de proteínas virais para avaliação de contatos dos casos identificados. (ZHANG et al., 2020)

Testes para detecção de anticorpos séricos anti-SARS-CoV-2

Três tipos de testes sorológicos têm sido utilizados com frequência para a detecção de anticorpos desenvolvidos pelo hospedeiro contra o SARS-CoV-2: os ensaios imunoenzimáticos, os ensaios de quimiluminescência e os testes rápidos de fluxo lateral. Usualmente, os testes visam à detecção de anticorpos das classes Imunoglobulina IgM e IgG, mas há também testes para a detecção de IgA anti-SARS-CoV-2. O ensaio imunoenzimático ELISA é um teste capaz de identificar a presença do anticorpo do paciente através do reconhecimento específico de um antígeno viral imobilizado em uma superfície sólida e depois complexado com um anticorpo vinculado a uma enzima que na presença do substrato gera uma solução colorida que pode ser semiquantificada através de leitores de densidade ótica e uma curva ou valor de referência. Já os ensaios de imunoquimioluminescência, semelhante ao ELISA, detecta a presença de anticorpos por uma reação enzimática quimiluminescente que pode ser semiquantificada através de leitores de luminescência e uma curva ou valor de referência. Os testes rápidos se baseiam na imunocromatografia de fluxo lateral, na qual o analito é capturado por anticorpos conjugados com partículas coloridas ou fluorescentes – mais comumente ouro coloidal ou microesferas de látex, sendo imobilizado na zona de detecção onde reagirá com o analito ligado ao anticorpo conjugado. O reconhecimento do analito da amostra resulta em uma resposta apropriada que será visualizada na linha de teste.

Os testes atualmente disponíveis são dirigidos para a detecção de proteínas da espícula viral – a proteína S total, alguns domínios proteicos e mesmo contra a região de ligação com o Receptor-Binding Domain (RBD) ou para Núcleo-proteínas virais (NP). A deteção de anticorpos contra o RBD, tanto da IgM quanto da

IgG, é mais precoce – cinco a dez dias após o início dos sintomas – que contra a NP. (LIU, W. et al., 2020)

O teste rápido apresenta vantagem em termos de rapidez e facilidade de execução, contudo os testes ELISA tendem a apresentar maior sensibilidade e especificidade que os testes rápidos, mas são de execução mais laboriosa e demorada. Há um constante aperfeiçoamento dos testes sorológicos disponíveis para detecção de anticorpos anti-SARS-CoV-2 pelo que não reveremos aqui os dados dos testes anti-SARS-CoV-2.

A sensibilidade e especificidade dos testes sorológicos sofrem menos com os fatores associados à fase pré-analítica, pois o material é mais estável do que o utilizado nos testes moleculares, concentrando os esforços na escolha correta do tempo de doença que será realizada a coleta. Diferente do material genético viral, os anticorpos resistem mais a variações no acondicionamento das amostras. Quanto à coleta, os ensaios de ELISA e quimiluminescência dependem apenas da coleta de sangue por punção venosa para separação de soro/plasma, enquanto que o teste rápido é desenhado para funcionar com pequenas quantidades de sangue total sendo necessária apenas coleta por capilar a partir de uma pequena punctura na ponta do dedo.

No sétimo dia pós-sintomas, menos da metade dos pacientes de COVID-19 apresenta soropositividade para IgM e aproximadamente 60% deles têm IgG detectável. A positividade na IgG chega a 95% no 16° dia pós-sintomas, enquanto a IgM só chega a 95% de positividade no 20° dia. O padrão de positividade rápida de IgG e de resposta mais tardia de IgM na COVID-19 (XU et al., 2020) difere do observado no diagnóstico de outras enfermidades virais, o que questiona as interpretações da elevada probabilidade de transmissibilidade do SARS-CoV-2 por indivíduos com positividade da IgM. Considerando que em torno do oitavo dia pós-sintomas a carga viral é negativa ou baixa, quando a IgM ou IgG se tornam positivas,

o risco de transmissão já não é elevado na maioria dos casos sintomáticos. Desde o quinto dia após o início dos sintomas, a frequência de cultura viral positiva é baixa. (WÖLFEL et al., 2020)

Os indivíduos assintomáticos, mas que apresentam positividade do RT-qPCR para SARS-CoV-2 demonstram uma produção de anticorpos mais fraca que a dos sintomáticos, sendo que 40% dos assintomáticos e 13% dos sintomáticos não desenvolveram anticorpos anti-SARS-CoV-2. (LONG et al., 2020) Adicionalmente, a infecção por SARS-CoV-2, confirmada por teste molecular, nem sempre apresenta resposta humoral detectável. Notadamente, os indivíduos assintomáticos apresentam uma menor produção de anticorpos do que os sintomáticos, em que 40% dos assintomáticos e 13% dos sintomáticos parecem não desenvolver anticorpos anti-SARS-CoV-2. (LONG et al., 2020)

Assim, a interpretação de um teste sorológico negativo para COVID-19 deve ser analisado com cautela, devendo ser avaliado cuidadosamente o tempo de doença, a história clínica e outros exames do paciente antes de excluir uma possível infecção por SARS-CoV-2.

Interpretação combinada dos testes de detecção viral e de anticorpos[8]

Os resultados dos dois tipos de teste se complementam para entender o estágio de infecção e de resistência dos indivíduos. Quando utilizados em larga escala na população ou em grupos bem caracterizados, os testes também fornecem informações importantes para

8 Texto adaptado de nota técnica originalmente publicada em covid19br.org (https://covid19br.org/relatorios/consideracoes-sobre-o-uso-e-a-interpretacao-dos-testes-diagnosticos-na-covid-19/).

entender a transmissão do vírus e o percentual de resposta antiviral desenvolvida nas populações.

Conforme já mencionado, para a avaliação de indivíduos na fase inicial da COVID-19 – Vaté o sétimo dia a partir do início dos sintomas –, emprega-se o teste de detecção de material genético viral, o RT-qPCR, enquanto os testes que avaliam a resposta imune do paciente – elevação de IgM e/ou IgG – podem ser úteis após o sétimo dia e apresentam melhor desempenho após o 14º dia. (LIU, L. et al., 2020; OKBA et al. 2020; PAN et al., 2020)

A utilização isolada e/ou combinada dos resultados dos testes RT-qPCR (virais) e dos testes rápidos (imunológicos) deve orientar as ações em relação aos pacientes, como sintetizado no Quadro 1.

Quadro 1 *– Características e aplicação dos testes diagnósticos para COVID-19*

Tipo de teste	Objetivo	O que detecta	Quando fazer	Interpretação
RT-qPCR para detecção de RNA viral	• Identificação de casos na sua fase inicial; • Investigar os casos que permanecem capazes de transmitir o SARS-CoV-2 por tempo prolongado.	• Indica a presença de RNA do vírus no local da coleta do material	• Nos primeiros 7 dias após os primeiros sintomas; • Na identificação de indivíduos infectados (mesmo que sem sintomas) entre os contatos de casos confirmados.	• O individuo está com infecção pelo SARS-CoV-2, sintomática ou assintomática.
Testes sorológicos (rápidos ou ELISA)	• Identificar os indivíduos já expostos ao vírus (com ou sem desenvolvimento de COVID-19).	• A presença de anticorpos séricos contra antígenos do vírus. Ele indica que a pessoa testada foi infectada (tendo ou não desenvolvido COVID-19).	• Após duas semanas do início dos sintomas ou da data de realização de um RT-qPCR com resultado positivo; • Para avaliação da infecção pregressa pelo SARS-CoV-2 mesmo em indivíduos assintomáticos, seja como contato de casos confirmados seja em inquéritos sorológicos na comunidade.	• O individuo teve infecção pelo SARS-CoV-2, sintomática ou assintomática; • Verificar o valor preditivo positivo do teste.

Fonte: elaborado pelos autores.

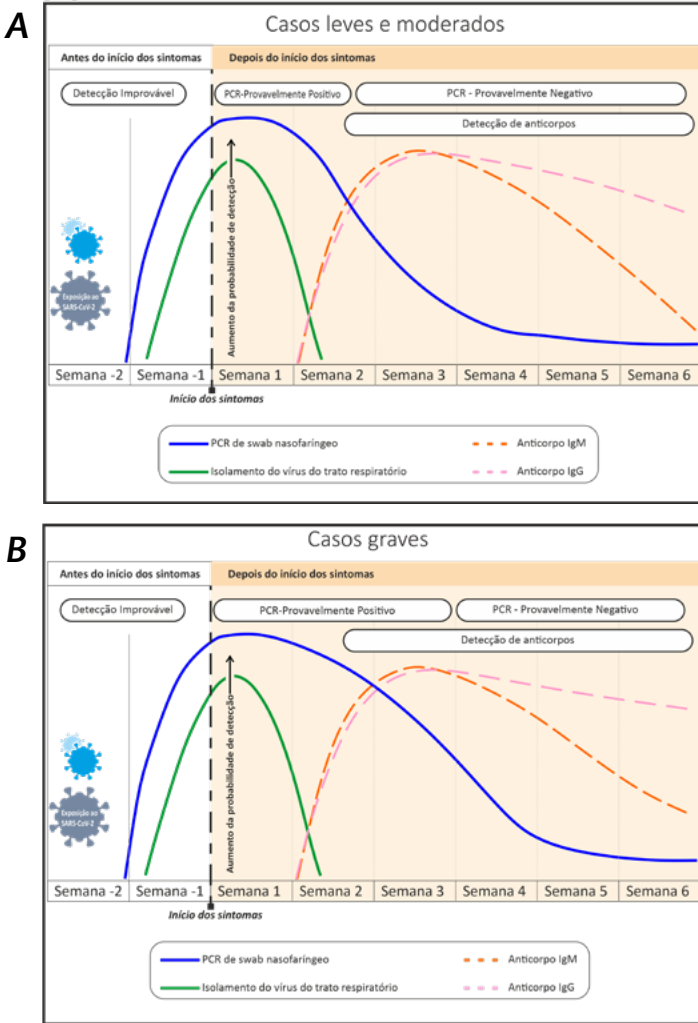
Os indivíduos não sintomáticos e com teste RT-qPCR detectável se enquadram como pré-sintomáticos ou assintomáticos. Devem ser afastados do serviço pelo período de dez dias e de três dias consecutivos sem sintomas a partir da coleta do exame e avaliados quanto ao desenvolvimento de sintomas. Caso não desenvolvam sintomas no período, não há necessidade de novo afastamento. Devem ser orientados a contatar o serviço de saúde, se desenvolverem sintomas e, nesse caso, devem ser atendidos de acordo com a gravidade do caso. Considerados o período de incubação (HE et al., 2020), a presença do vírus e o potencial de transmissão no período pré-sintomático, devem ser orientados para rastreio e isolamento dos contatos.

O indivíduo não sintomático e com RT-qPCR não detectável não requer cuidados especiais. Provavelmente se enquadra como indivíduo testado por ser contato de caso confirmado ou suspeito, pelo que é recomendável ser orientado a realizar aferição diária da temperatura e avaliação de desenvolvimento de sintomas compatíveis com a COVID-19.

Considerando esses dados, os pacientes com sintomas compatíveis com a COVID-19 devem ser avaliados pelo RT-qPCR até sete dias após os primeiros sintomas, não sendo recomendável a realização do teste sorológico em indivíduos ainda com sintomatologia. Para a solicitação de testes sorológicos em indivíduos assintomáticos, devem ser observadas as características do teste – sensibilidade e especificidade – assim como o valor preditivo positivo e o valor preditivo negativo. A aplicabilidade das duas metodologias durante a cronologia da infecção pode ser vista na Figura 1.

***Figura 1** – Probabilidades de detecção do vírus ou anticorpos após a exposição ao SARS-CoV-2 (2ª Semana). Estratificado entre antes e depois do início dos sintomas*

A

B

Fonte: elaborada pelos autores.[9]

Nota: A) Casos leves e moderados de COVID-19; e B) Casos graves de COVID-19.

9 Criada com biorender.com

Acurácia dos testes de detecção de anticorpos e valores preditivos

O estabelecimento de um diagnóstico é um processo imperfeito baseado em probabilidade, quanto mais elementos tivermos para reduzir a incerteza, maior a probabilidade da tomada de decisão correta. Em relação ao teste, devemos atentar para as suas características intrínsecas, sensibilidade e especificidade, e também para o seu valor preditivo positivo, o qual depende da frequência do evento na população testada.

As características intrínsecas do teste, sensibilidade e especificidade, são importantes para orientar a escolha de quais dos testes disponíveis se deve usar, mas, após o resultado do teste, na análise da situação do paciente, é importante considerar também o Valor Preditivo Positivo (VPP) e o Valor Preditivo Negativo (VPN) dos testes. O VPP pode ser expresso como: se o teste é reagente qual a probabilidade do indivíduo ter COVID-19, ainda que assintomática? E de maneira complementar, o VPN será: frente a um teste não reagente, qual a probabilidade do indivíduo realmente não ter os anticorpos específicos? O cálculo dos valores preditivos depende das características intrínsecas do teste, mas também da prevalência do evento na população específica. O teste imunocromatográfico de uso no local da coleta – teste rápido ou *point of care* – é o tipo de teste mais utilizado no Brasil no momento atual. Tais testes apresentam sensibilidade de especificidade inferiores aos testes sorológicos realizados pelos métodos de ELISA ou de quimioluminescência, porém não há diferenças importantes no cálculo do valor preditivo positivo. Ao usar o mesmo teste em populações aleatoriamente escolhidas em cidades com prevalência distinta, o VPP será diferente em cada uma delas. Como exemplo, compararemos o VPP obtido em três cidades hipotéticas usando

um mesmo teste com 94% de sensibilidade e 95% de especificidade (Tabela 1).

Tabela 1 *– Interpretação dos resultados de testes sorológicos de acordo com a prevalência da doença na população estudada*

População testada	Prevalência (%)	VPP (%)
Amostra aleatória cidade A	3,7	**42**
Amostra aleatória cidade B	10,3	**68**
Amostra aleatória cidade C	20,2	**83**
Indivíduos 15 dias após inicio dos sintomas de COVID-19	*80*	***99***

Fonte: elaborada pelos autores.

Podemos ver que o mesmo teste aplicado na população aleatoriamente escolhida na cidade A teria um VPP de 42% – cerca de seis a cada dez testes positivos seriam falso-positivos –, enquanto na população aleatoriamente escolhida na cidade C, o VPP seria de 83 – cerca de 17 a cada 100 testes positivos seriam falso-positivos. Considerando a prevalência relativamente baixa da doença nessas cidades no momento em que foi feito o inquérito, um teste com 95% de sensibilidade e 95% de especificidade não deve ser interpretado do ponto de vista individual devido ao percentual elevado de falso-positivos. Contudo, sabemos que 80% dos indivíduos que tiveram a COVID-19 são soropositivos 15 dias após o início dos sintomas. O mesmo teste aplicado na população de indivíduos pós-COVID-19 terá um VPP de 99%, ou seja a cada 100 testes positivos só um deles é provavelmente falso-positivo.

Cautela em relação à interpretação de proteção pela IgG

A detecção de anticorpos IgG anti-SARS-CoV-2, tanto nos testes rápidos como a presença de IgG nos testes como o ELISA, nem sempre se correlaciona com proteção contra a infecção (TO et al., 2020; WÖLFEL et al., 2020) e devemos manter uma atitude cautelosa nesse aspecto. Um estudo recente (ainda em estágio de revisão), com dados de 175 pacientes com quadros moderados de COVID-19 mostrou que 25% deles exibiu uma baixa produção de anticorpos neutralizantes e que 5% não chegaram a desenvolver esse tipo anticorpos. (FAN et al., 2020) Por outro lado, um estudo com 149 indivíduos convalescentes de COVID-19 mostrou que anticorpos específicos para o domínio de ligação com o receptor, embora em níveis baixos, tiveram elevada atividade antiviral e foram encontrados em todos os indivíduos testados. (ROBBIANI et al., 2020)

Adicionalmente, devemos considerar a possibilidade do fenômeno de agravamento da enfermidade por anticorpos – *antibody-dependent enhancement* – a qual tem sido levantada em alguns artigos, como, por exemplo, "Susceptibility of the Elderly to SARS-CoV-2 Infection: ACE-2 Overexpression, Shedding, and Antibody-dependent Enhancement (ADE)" de Peron e Nakaya (2020), e tem merecido atenção no desenvolvimento de vacinas.

Indicações do uso dos testes em saúde pública[10]

Na ausência de um tratamento efetivo contra o SARS-CoV-2, tanto os testes de detecção viral quanto os testes sorológicos não trazem benefício direto para o indivíduo examinado, pois os seus resultados não alteram a decisão a ser tomada em relação ao manejo do caso. Assim, no momento, os testes diagnósticos da COVID-19 possuem valor no âmbito da saúde pública, e não no diagnóstico clínico (individual).

O resultado positivo do RT-qPCR ajuda a:

a. Confirmar a presença do SARS-CoV-2 no paciente, orientando o rastreamento dos seus contatos para serem também testados e, se infectados, isolados contribuindo para o controle da transmissão viral;
b. Estabelecer o diagnóstico diferencial de quadros clínicos similares causados por outros vírus, fornecendo informações mais precisas sobre a efetiva disseminação do vírus na população, o que permitirá medidas de controle mais embasadas;
c. Indicar a ausência de moléculas virais persistentes em pacientes que se recuperaram da COVID-19, o que pode representar risco de transmissão, orientando, assim, a decisão sobre a alta dos pacientes para evitar transmissão na comunidade;

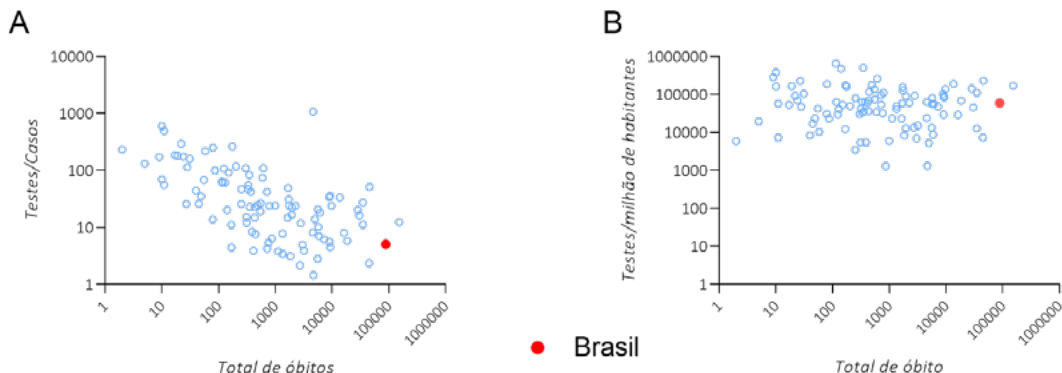
Os testes imunocromatográficos rápidos e ELISAs para IgM e IgG possibilitam:

10 Texto adaptado de nota técnica originalmente publicada em covid19br.org (https://covid19br.org/relatorios/quantos-testes-o-brasil-precisa-fazer-para-controlar-a-covid-19/).

a. avaliar a exposição dos indivíduos ao vírus, o que permite identificar os indivíduos que se infectaram mesmo sem apresentar sintomas;
b. determinar a taxa de ataque da doença em grupos específicos e populações e no curso da epidemia.

Muito tem se indagado sobre quantos testes precisamos fazer no Brasil para acabar com o isolamento físico e promover a reativação da economia. Em termos de saúde pública, a pergunta deve ser recolocada como quantos testes são necessários para orientar as ações apropriadas para o controle da epidemia. Tal controle permitiria estabelecer um nível de proteção razoável da população e promover a redução controlada e monitorada do isolamento social.

Um indicador que tem sido utilizado para avaliar o uso apropriado dos testes realizados é a taxa de positividade dos testes, visto que a inclusão intensiva de contatos leva a um percentual menor de testes positivos. A Figura 2, elaborada com base nos dados da Worldometers, visa explorar a relação entre número total de óbitos e o número de testes realizados por população ou no número de testes por caso confirmado. Ela mostra a relação entre o número total de óbitos e o número de testes por caso (A) e a relação de óbitos com teste/população (B), no conjunto dos 100 primeiros países com mais testes realizados, evidenciando a falta de relação entre óbito e o número de testes por milhão de habitante, mas uma clara associação entre óbito e teste/caso confirmado.

***Figura 2** – Quantificação dos testes para COVID-19 de acordo com o número de casos ou o de habitantes*

Fonte: elaborada pelos autores com base em dados retirados de Worldometer (2020).

Nota: A) Relação entre Total de óbitos e Testes por milhão de habitantes; e B) Relação entre Total de óbitos e Testes por caso.

Há limitações na abordagem utilizada, como não haver incluído um maior número de países e que a taxa de óbitos depende das condições do sistema de saúde do país. Necessitam ser analisados outros aspectos como em que momento da epidemia foram realizados os testes intensivos, o que explica que países com desempenho sofrível apresentam, neste momento, razão teste/habitantes comparável a de países com melhor desempenho.

Mesmo considerando essas limitações, podemos utilizar esses dados para realizar uma estimativa inicial do número de testes necessários no Brasil hoje. Para tal cálculo, consideremos o número de 37.278 casos novos no dia 16 de junho de 2020. (WORLDOMETER, 2020) Considerando a estimativa de 90 testes por caso, próxima da Coreia do Sul, necessitaríamos realizar 3.355.020 testes por dia. Se considerarmos a proporção de 30 testes por caso, próxima da Alemanha e Noruega, cerca de

1.118.340 testes por dia para orientar um controle efetivo. O objetivo de realizar mais de 1 milhão de testes por dia é muito difícil de alcançar, principalmente com o curto espaço de tempo para retorno do resultado a tempo de ter impacto no controle. Além do número elevado de testes e da demora para obter o resultado, devem ser salientadas as limitações do RT-qPCR para diagnóstico de COVID-19, como a necessidade de coleta precoce das amostras – menos de sete dias a partir do início dos sintomas – e sua sensibilidade relativamente baixa, o que tem resultado na aplicação de outros critérios, como clínico-radiológico e epidemiológico, para definição de casos suspeitos. (LEE at al., 2020) O nosso grande desafio é estabelecer um amplo programa de rastreio e isolamento dos contatos que não dependa somente do resultados dos testes moleculares para detecção viral, enquanto se incrementa a capacidade de testagem para os níveis necessários.

Recomendações

No momento atual, considerando o conhecimento sobre a COVID-19, a situação epidemiológica do país com grande número de casos e o insuficiente número de testes realizados, um paciente com sintomatologia compatível com a Covid-19 e/ou com exame de RT-qPCR detectável deve ser orientado para acompanhamento médico e para isolamento no sentido de proteger as pessoas no seu entorno. Considerando que grande parte da transmissão ocorre no ambiente domiciliar e/ou laboral, é necessário orientar para que seus contatos sejam avaliados por RT-qPCR. A lista de contatos deve incluir pessoas com as quais esteve no período de dois dias antes e até oito dias após o desenvolvimento dos sintomas.

Todos os casos suspeitos ou contatos de suspeitos devem ser orientados sobre todos os sintomas de COVID-19. É importante

ressaltar que, independente da intensidade dos sintomas, e antes do resultado dos testes de deteção de material viral, deve se proceder isolamento e identificação dos contatos, como estratégia para conter a transmissão.

Referências

FAN, W. *et al. Neutralizing Antibody Responses to SARS-CoV-2 in a COVID-19 Recovered Patient Cohort and Their Implications*. 2020. DOI: http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.356211. Disponível em: https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3566211. Acesso em: 5 ago. 2020.

FOUNDATION FOR INNOVATIVE NEW DIAGNOSTICS - FIND. *SARS-COV-2 Molecular Diagnostics*. Geneva, c2019. Disponível em: https://www.finddx.org/covid-19/pipeline/. Acesso em: 26 jul. 2020.

HE, X. *et al.* Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. *Nature Medicine*, New York, v. 26, p. 672-675, 2020. DOI: https://dx.doi.org/10.1038/s41591-020-0869-5. Disponível em: https://www.nature.com/articles/s41591-020-0869-5. Acesso em: 5 ago. 2020.

HUMANITY tested. *Nature Biomedical Engineering*, London, v. 4, p. 355-356, 2020. Editorial. DOI: https://doi.org/10.1038/s41551-020-0553-6. Disponível em: https://www.nature.com/articles/s41551-020-0553-6. Acesso em: 5 ago. 2020.

KUCIRKA, L. M. *et al.* Variation in False-Negative Rate of Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction–Based SARS-CoV-2 Tests by Time Since Exposure. *Annals of Internal Medicine*, Philadelphia, 2020. DOI: 10.7326/M20-1495. Disponível em: https://www.acpjournals.org/doi/10.7326/M20-1495. Acesso em: 5 ago. 2020.

LEE, V.; CHIEW, C.; KHONG, W. Interrupting transmission of COVID-19: lessons from containment efforts in Singapore. *Journal of Travel Medicine*, Hamilton, ON, v. 27, n. 3, 2020. DOI: https://dx.doi.org/10.1093/jtm/taaa039. Disponível em: https://academic.oup.com/jtm/article/27/3/taaa039/5804843. Acesso em: 5 ago. 2020.

LIU, L. *et al.* A preliminary study on serological assay for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) in 238 admitted hospital patients. *Microbes and Infection*, 2020. DOI: 10.1016/j.micinf.2020.05.008. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1286457920300861?via%3Dihub. Acesso em: 5 ago. 2020.

LIU, W. *et al.* Evaluation of Nucleocapsid and Spike Protein-Based Enzyme-Linked Immunosorbent Assays for Detecting Antibodies against SARS-CoV-2. *Journal of Clinical Microbiology*, Washington, v. 58, n. 6, 2020. DOI: https://doi.org/10.1128/JCM.00461-20. Disponível em: https://jcm.asm.org/content/58/6/e00461-20. Acesso em: 5 ago. 2020.

LONG, Q.-X. *et al.* Clinical and immunological assessment of asymptomatic SARS-CoV-2 infections. *Nature Medicine*, New York, 2020. DOI: https://dx.doi.org/10.1038/s41591-020-0965-6. Disponível em: https://www.nature.com/articles/s41591-020-0965-6. Acesso em: 5 ago. 2020.

MAIER, B.; BROCKMAN, D. Â. An effective containment explains subexponential growth in recent confirmed COVID-19 cases in China. *Science*, Washington, v. 368, n. 6492, p. 742-746, 2020. DOI: https://dx.doi.org/10.1126/science.abb4557. Disponível em: https://science.sciencemag.org/content/368/6492/742. Acesso em: 5 ago. 2020.

OKBA, N. M. A. *et al.* Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2-specific antibody responses in coronavirus disease 2019 patients. *Emerging Infectious Diseases*, Atlanta, v. 26, n. 7, p. 1478-1488, 2020. DOI: 10.3201/eid2607.200841. Disponível em: https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/26/7/20-0841_article. Acesso em: 5 ago. 2020.

PAN, Y. *et al.* Serological immunochromatographic approach in diagnosis with SARS-CoV-2 infected COVID-19 patients. *Journal of Infection*, [*s. l.*], v. 81, n. 1, p. E28-E32, 2020. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.051. Disponível em: https://www.journalofinfection.com/article/S0163-4453(20)30175-4/fulltext. Acesso em: 5 ago. 2020.

PERON, J. P. S.; NAKAYA, H. Susceptibility of the Elderly to SARS-CoV-2 Infection: ACE-2 Overexpression, Shedding, and Antibody-dependent Enhancement (ADE). *Clinics*, São Paulo, v. 75, 2020. DOI: https://dx.doi.org/10.6061/clinics/2020/e1912. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7213670/. Acesso em: 5 ago. 2020.

ROBBIANI, D. *et al.* Convergent Antibody Responses to SARS-CoV-2 in Convalescent Individuals. *Nature*, London, 2020. DOI: https://doi.org/10.1038/s41586-020-2456-9. Disponível em: https://www.nature.com/articles/s41586-020-2456-9. Acesso em: 5 ago. 2020.

SETHURAMAN, N.; JEREMIAH, S.; RYO, A. Interpreting Diagnostic Tests for SARS-CoV-2. JAMA, Chicago, v. 323, n. 22, p. 2249, 2020. DOI: 10.1001/jama.2020.8259. Disponível em: https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2765837. Acesso em: 5 ago. 2020.

TO, K K-W. *et al.* Consistent Detection of 2019 Novel Coronavirus in Saliva. *Clinical Infectious Diseases*, Chicago, v. 71, n. 15, p. 841-843, 2020a. DOI: https://doi.org/10.1093/cid/ciaa149. Disponível em: https://academic.oup.com/cid/article/71/15/841/5734265. Acesso em: 5 ago. 2020.

TO, K. K-W. *et al.* Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. *The Lancet Infectious Diseases*, New York, v. 20, n. 5, p. 565-574, 2020b. DOI: https://dx.doi.org/10.1016/s1473-3099(20)30196-1. Disponível em: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1473309920301961. Acesso em: 5 ago. 2020.

WANG, W. *et al.* Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. JAMA, Chicago, v. 323, n. 18, p. 1843-1844, Mar. 2020. DOI: 10.1001/jama.2020.3786. Disponível em: https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2762997. Acesso em: 5 ago. 2020.

WÖLFEL, R. *et al.* Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature*, London, v. 58, n. 7809, p. 465-469, 2020. DOI: https://dx.doi.org/10.1038/s41586-020-2196-x. Disponível em: https://www.nature.com/articles/s41586-020-2196-x. Acesso em: 5 ago. 2020

WORLDOMETER. *COVID-19 coronavirus Pandemic*. [*S. l.*], 2020. Disponível em: https://www.worldometers.info/coronavirus/. Acesso em: 29 jul. 2020.

WYLLIE, A. L. *et al.* Saliva is more sensitive for SARS-CoV-2 detection in COVID-19 patients than nasopharyngeal swabs. *MedRxiv*, [*s. l.*], 2020. DOI: https://doi.org/10.1101/2020.04.16.20067835. Disponível em: https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.16.20067835v1. Acesso em: 5 ago. 2020

XU, X. *et al.* Seroprevalence of immunoglobulin M and G antibodies against SARS-CoV-2 in China. *Nature Medicine*, New York, 2020. DOI: https://doi.org/10.1038/s41591-020-0949-6. Disponível em: https://www.nature.com/articles/s41591-020-0949-6. Acesso em: 5 ago. 2020

YAN, C. *et al.* Rapid and visual detection of 2019 novel coronavirus (SARS-CoV-2) by a reverse transcription loop-mediated isothermal amplification assay. *Clinical Microbiology and Infection*, [Philadelphia], v. 26, p. 6, p. 773-779, 2020. DOI: https://dx.doi.org/10.1016/j.cmi.2020.04.001. Disponível em: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1198743X20301865. Acesso em: 5 ago. 2020.

YU, L. *et al.* Rapid colorimetric detection of COVID-19 coronavirus using a reverse tran-scriptional loop-mediated isothermal amplification (RT-LAMP) diagnostic plat-form: iLACO. *MedRxiv*, [s. l.], 2020. DOI: https://doi.org/10.1101/2020.02.20.20025874. Disponível em: https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.20.20025874v1. Acesso em: 29 jul. 2020.

ZHANG, J. *et al.* Navigating the Pandemic Response Life Cycle: Molecular Diagnostics and Immunoassays in the Context of COVID-19 Management. *IEEE Reviews in Biomedical Engineering*, Piscataway, NJ, 2020. DOI: https://dx.doi.org/10.1109/RBME.2020.2991444. Disponível em: https://ieeexplore.ieee.org/document/9082158/ Acesso em: 5 ago. 2020.

Cap. 9

Vacinas contra a infecção pelo SARS-CoV-2

Thiago Cerqueira-Silva[1]
Ana Beatriz M. D. G. de Andrade [2]
Manoel Barral-Netto[3]
Viviane Boaventura[4]

1 Aluno do programa MD/PhD da Universidade Federal da Bahia (UFBA) no Instituto Gonçalo Moniz da Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) da Bahia e do grupo de pesquisas Neurocardio da UFBA.

2 Graduanda em Medicina pela Universidade Federal da Bahia (UFBA). Estudante de Iniciação Científica da Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) da Bahia.

3 Médico e doutor em Patologia, professor titular aposentado da Faculdade de Medicina da Universidade Federal da Bahia (UFBA) e pesquisador titular da Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) da Bahia, onde é chefe do Laboratório de Inflamação e Biomarcadores. Atua na área de imunologia das doenças infecto-parasitárias.

4 Médica, com mestrado e doutorado em patologia pela Universidade Federal da Bahia (UFBA). É professora adjunta Faculdade de Medicina da Bahia da UFBA, e pesquisadora da Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz). Investiga aspectos clínicos e imunológicos de doenças infecciosas.

CERQUEIRA-SILVA, T.; ANDRADE, A. B. M. D. G. de; BARRAL-NETTO, M.; BOAVENTURA, V. Vacinas contra a infecção pelo SARS-CoV-2. *In*: BARRAL-NETTO, M.; BARRETO, M. L.; PINTO JUNIOR, E. P.; ARAGÃO, E. (org.). *Construção de conhecimento no curso da pandemia de COVID-19*: aspectos biomédicos, clínico-assistenciais, epidemiológicos e sociais. Salvador: Edufba, 2020. v. 1. DOI: https://doi.org/10.9771/9786556300443.009.

Aspectos gerais da vacina anti-COVID-19

O SARS-CoV-2 demonstrou uma elevada taxa de transmissão e foi capaz de, em cerca de seis meses, infectar mais de 10 milhões de indivíduos em vários locais do planeta, causando mais de 500 mil óbitos. (RITCHIE et al., 2020) Adicionalmente, sabe-se que esses números estão subestimados, devido à incapacidade de realizar os testes diagnósticos confirmatórios em todas as infecções e óbitos causados pelo SARS-CoV-2. Discutimos a seguir a importância e os obstáculos para obter uma vacina eficaz antisars-CoV-2.

Por que precisamos de uma vacina anti-SARS-CoV-2?

Quando grande parte da população tem proteção imunológica contra um agente infeccioso, mesmo indivíduos sem resposta imune específica contra esse agente estão protegidos. Esse fenômeno é conhecido como imunidade comunitária (RANDOLPH; BARREIRO, 2020), mais frequentemente citada como imunidade de rebanho. A proteção, nesse caso, é indireta, pois uma elevada frequência de indivíduos imunes dificulta a passagem do vírus entre os indivíduos, reduzindo a sua disseminação. A imunidade comunitária pode ser atingida pela transmissão livre do vírus entre os indivíduos suscetíveis, ou pela imunização com uma vacina efetiva.

No caso do SARS-CoV-2, o custo de vidas humanas para atingir imunidade comunitária pela infecção natural é muito elevado. Por se tratar de um vírus que não teve contato prévio com humanos, praticamente

toda a população era suscetível a ele no início da sua expansão, levando a uma disseminação não controlada. Adicionalmente, o vírus demonstrou uma elevada taxa de transmissão em muitos locais, demonstrado matematicamente pelo R0, número básico de reprodução: isto é, o número de pessoas que alguém infectado consegue transmitir. Os primeiros relatos registram um R0 de 2,2 e as publicações mais recentes em torno de 5,7. (KE et al., 2020) O R0 varia de acordo com as características da população na qual o vírus circula. No caso do SARS-CoV-2, devemos considerar também que os cálculos dependem da confirmação dos casos suspeitos através de testes diagnósticos, cujo emprego variou muito em diferentes locais. Temos, assim, uma incerteza importante no cálculo do R0 desse vírus. Assumindo que o R0 do SARS-CoV-2 seja 3, seria necessário que cerca de 70% da população apresentasse proteção contra o vírus para que ocorresse a imunidade comunitária. Esse dado sugere que, após a onda epidêmica da COVID-19 em 2019 e 2020, estaremos muito distantes de atingir imunidade comunitária, o que reforça a necessidade de que uma vacina eficiente seja desenvolvida rapidamente. A importância da vacina também pode ser reforçada pela baixa taxa de soroconversão em populações de países atingidos fortemente pela COVID-19 – em média, soropositividade entre 5 e 10%. (STRINGHINI et al., 2020; XU et al., 2020) Contudo, existe a possibilidade de a imunidade ao SARS-CoV-2 ser independente do nível de anticorpos circulantes, tornando inquéritos sorológicos pouco eficientes em avaliar imunidade comunitária. (SEKINE et al., 2020)

Podemos esperar o desenvolvimento rápido de uma vacina contra a COVID-19?

A maioria das vacinas existentes contra vírus tem por base a estimulação da produção de anticorpos de forma duradoura. Quando a infecção natural induz a produção de anticorpos capazes de

proteger contra uma infecção posterior, a chance de produzir uma vacina tende a ser maior. Algumas publicações recentes mostram que essas condições estão presentes na COVID-19. (TO et al., 2020) Contudo, não há garantia de que o desenvolvimento de uma vacina protetora contra o SARS-CoV-2 ocorrerá de forma rápida, pois conhecemos ainda muito pouco sobre o vírus.

Várias características dos vírus podem dificultar o desenvolvimento de uma vacina, como acontece com o vírus da influenza, que apresenta uma elevada taxa de mutação, o que torna necessárias formulações vacinais anuais. Ainda não foi possível desenvolver uma vacina contra o Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), isolado em 1983, pois ele apresenta uma evolução rápida. Somente após conhecer mais sobre o comportamento do vírus, ao longo do tempo, poderemos saber com mais precisão quais as possibilidades para o desenvolvimento de uma vacina efetiva. Além dos aspectos ligados ao vírus, há diversos elementos do sistema imune que também podem dificultar o desenvolvimento rápido de uma vacina e que serão tratados em outro tópico.

Um outro elemento importante é a segurança de uma vacina. No caso da COVID-19, a vacina será aplicada num número extremamente grande de indivíduos num curto espaço de tempo: por isso, precisa ser altamente segura. Além da possibilidade de efeitos inesperados, como o desenvolvimento de lesões em órgãos, será crucial garantir que a vacina não estimula respostas imunes não desejadas, como anticorpos facilitadores que permitem maior replicação viral, por exemplo.

Um outro aspecto importante numa vacina é a durabilidade do seu efeito, ou seja: após a vacinação, a proteção deve perdurar por um tempo prolongado. Isso é difícil de prever no momento, pois a COVID-19 é muito recente: por isso, não é possível confirmar se a proteção conferida é duradoura mesmo após casos graves, nos quais ocorre intensa estimulação do sistema imune.

Além disso, é necessário avaliar o grande desafio de produzir as vacinas em larga escala. Considerando que grande parte da população mundial necessitará da vacina, a sua produção precisará ser enorme, e a construção, ou adaptação de infraestrutura para sua produção em massa precisa ser desenvolvida com rapidez.

Considerando todos esses aspectos, é mais realista esperar que as primeiras vacinas desenvolvidas não tenham todos os elementos ideais e venham a ser substituídas por vacinas mais eficazes e seguras, e com efeito duradouro.

Bases imunológicas e aspectos de segurança

Antes de discutir as vacinas em desenvolvimento contra o SARS-CoV-2, é importante compreender como funcionam os mecanismos de defesa e quais aspectos de segurança devem ser analisados antes da liberação de uma vacina para a COVID-19.

Bases imunológicas das vacinas

A maioria das vacinas visa desenvolver memória imunológica para a produção de anticorpo (resposta humoral). Os anticorpos ou Imunoglobulinas (Ig) são proteínas secretadas que podem se ligar a partículas do vírus e são capazes de, entre outras funções, neutralizar o patógeno, impedir a invasão das células e facilitar sua destruição por outras células do sistema de defesa. Os anticorpos exercem seu papel de neutralização antes que o vírus invada a célula. Para que a neutralização seja efetiva, os anticorpos precisam ser produzidos com qualidade e quantidade adequados no local da infecção.

A qualidade do anticorpo é avaliada pela sua afinidade e especificidade. O anticorpo deve bloquear o vírus e associar-se de forma duradoura à proteína viral no seu estado conformacional. Anticorpos direcionados contra SARS-CoV não são capazes de

neutralizar o SARS-CoV-2. (OU et al., 2020) A afinidade do anticorpo pelo seu alvo também é variável. Durante infecções, os anticorpos inicialmente secretados são geralmente do tipo IgM, que costumam ter menor afinidade ao seu alvo, quando comparados a anticorpos secretados mais tardiamente, como IgG e IgA.

Os anticorpos induzidos por vacina precisam ser direcionados contra proteínas essenciais e estáveis do vírus: isto é, que sofram baixa taxa de mutação, ainda que surjam variantes. Várias estratégias de vacina para Covid-19 têm como objetivo a indução de resposta imune humoral contra a glicoproteína da espícula do coronavírus (S). Essa proteína tem sido apontada como peça-chave para a entrada do vírus na célula hospedeira, pela sua ligação à Enzima Conversora de Angiotensina 2 (ACE2), para, em seguida, fundir-se à célula hospedeira. (WRAPP et al., 2020) Essas proteínas sofrem variação conformacional, com mudanças nas pequenas sequências de aminoácidos responsáveis pela ligação do vírus antes e após a sua fusão com a célula hospedeira. Dessa forma, algumas formulações propostas de vacinas têm associado moléculas que garantem a estabilidade conformacional da proteína num estágio pré-fusão, já que os anticorpos protetores precisam se ligar antes que o vírus invada a célula.

É desejável que a vacina induza a produção de anticorpos contra alvos variáveis. Dessa maneira, são induzidas respostas a diferentes componentes do vírus, potencializando a chance de resposta. Têm sido testadas formulações de vacina para COVID-19 contendo vírus atenuado ou vírus inativado. Das 18 vacinas em estudos clínicos no momento, quatro têm na sua composição o vírus inativado, com ou sem associação com substâncias adjuvantes. (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2020) Essa associação tem o objetivo de potencializar o estímulo ao sistema imunológico, de maneira a desenvolver maior proteção.

Uma vacina com um vírus atenuado também tem sido proposta. Nessa perspectiva, tem-se investido na inserção de

antígenos – componentes do vírus que induzem uma resposta imunológica – do SARS-CoV-2, como a sequência responsável pela produção da proteína S, no genoma de um outro vírus capaz de se replicar, mas sem causar doença. (COHEN, 2020)

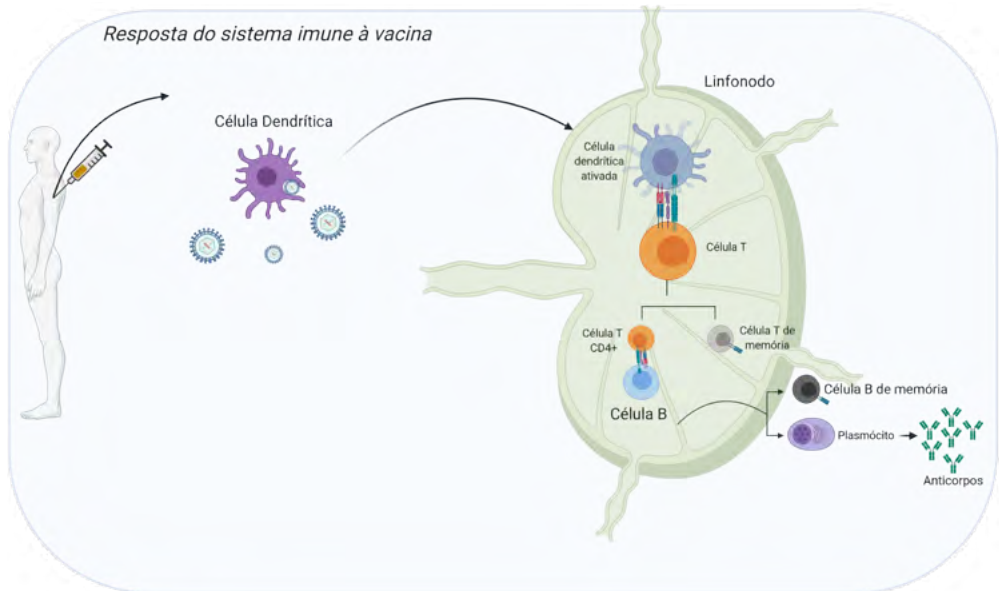
Para que os anticorpos tenham alta capacidade de ligação a partículas importantes para a invasão do vírus, são necessários níveis elevados da proteína no sítio da infecção. No contexto do SARS-CoV-2, será necessário que os anticorpos sejam secretados no trato respiratório, sítio apontado como porta de entrada para o vírus no organismo. Anticorpos secretados nas mucosas do trato respiratório são do tipo IgA. Embora não tenhamos informação sobre os níveis de produção de IgA no trato respiratório de pacientes em fase de convalescência da COVID-19, parece haver correlação entre produção de IgA sérica e sua capacidade de neutralização do vírus (OKBA et al., 2020), sugerindo que esse anticorpo deve ter papel importante na defesa contra SARS-CoV-2. Dessa forma, uma vacina protetora deve determinar aumento da secreção desses anticorpos no sítio da infecção.

Por que é importante induzir uma resposta celular?

Tem sido reconhecida a importância da resposta celular na proteção contra o SARS-CoV-2, com ativação de células T CD4 e CD8. A produção de anticorpos distintos da IgM depende da ativação de células T CD4+ agindo como células T auxiliadoras. A partir desse estímulo, as células B produtoras de IgM passam a secretar também IgA e IgG.

Além da resposta humoral com produção de anticorpos neutralizantes, a resposta celular é importante na prevenção de novas infecções. Na enfermidade causada pelo SARS-CoV, enquanto anticorpos específicos foram detectados por período mais curto (WU et al., 2007), células de memória T CD8 específicas para SARS-CoV foram observadas até seis anos após a infecção. (LIU et al., 2017) Elas atuam induzindo a morte da célula infectada

e produzindo citocinas que estimulam outras células de defesa. Assim, vacinas que combinam respostas humorais e celulares deverão ser necessárias para promover proteção duradoura contra o SARS-CoV-2.

Figura 1 *– Demonstração da indução de resposta humoral e celular pós-vacina*[5]

Fonte: elaborada pelos autores.[6]

5 A partir da inoculação da vacina, células do sistema de defesa entram em contato com partículas do vírus que compõem a vacina. Esse material do vírus é transportado até órgãos de defesa (por exemplo, linfonodo), onde estimulam uma resposta humoral – de produção de anticorpos após a ativação de linfócitos B – e celular – mediada por linfócitos T CD4+, entre outros. São formadas células capazes de guardar memória desse encontro e, quando o indivíduo se expõe novamente ao mesmo vírus, os mecanismos de defesa das células de memória agem prontamente, conferindo proteção.

6 Criada com biorender.com.

Qual o papel da resposta inata na proteção induzida por uma vacina?

A resposta imune inata confere proteção geral e inespecífica a agentes estranhos ao corpo e é composta por barreira física (como a pele), a microbiota e células do sistema imune, como macrófagos. Embora inespecífica, a ativação da resposta inata por um determinado agente pode modificar a infecção subsequente por outro tipo de patógeno, em um mecanismo conhecido como memória inata. Isso ocorre porque células da imunidade inata sofrem mudanças epigenéticas a partir da exposição a uma infecção e podem levar a um estado de ativação dessas células, o que confere vantagem numa exposição subsequente. Isso já foi sugerido para o SARS-CoV-2, pois estudos epidemiológicos indicaram que a vacinação com Bacillus Calmette-Guérin (BCG) poderia ter efeito protetor contra COVID-19.

Esses estudos carecem de evidências confirmatórias, como será abordado em outra parte deste capítulo. Entretanto, o papel de componentes da imunidade inata –microbiota, citocinas e células fagocíticas, por exemplo – no desenvolvimento de uma resposta protetora induzida por vacina tem sido discutido. Há evidências de que a microbiota intestinal e nasal exerçam influência na resposta celular e humoral à vacina, potencializando e inibindo a produção de anticorpos específicos após a vacinação (LYNN; PULENDRAN, 2017; SALK et al., 2016), mas ainda faltam estudos clínicos que confirmem esse papel da microbiota. Altos níveis de citocinas e células inflamatórias da imunidade inata correlacionaram-se à falha no desenvolvimento de resposta protetora após a vacina para hepatite B em pacientes idosos. (FOURATI et al., 2016) Assim, fatores relacionados ao estado da resposta imune inata dos indivíduos também poderão influenciar no sucesso da estratégia de vacinação para SARS-CoV-2.

Qual a via de inoculação para uma vacina para COVID-19?

Vacinas podem ser administrados por via intradérmica (como a BCG), subcutânea (febre amarela), intramuscular (hepatite B), oral (rotavírus) e intranasal (algumas formulações para influenza). A escolha da via de administração da vacina, que pode determinar o sucesso da imunização, depende da composição e do tipo de resposta imune que se deseja obter. Vacinas com adjuvantes, como alumínio, precisam ser administradas por via intramuscular para evitar efeitos indesejáveis no local da aplicação. Adicionalmente, deve-se avaliar se há transporte adequado da substância inoculada até o local onde será montada uma resposta de defesa. No caso do SARS-CoV-2, essa resposta deverá resultar em proteção no principal sítio de entrada e de estabelecimento da infecção: o trato respiratório. Considerando as formulações de vacinas testadas no momento em ensaios clínicos, ao menos 11 utilizam a via intramuscular, uma usa a via intradérmica, e não foi identificada a via das restantes. (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2020)

Como avaliar se houve proteção induzida pela vacinação?

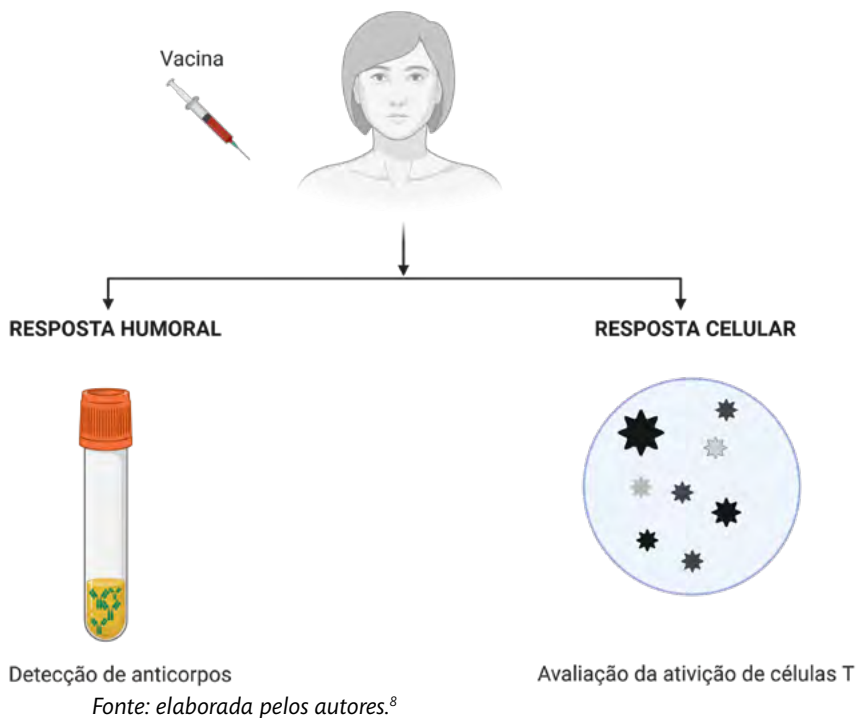
As estratégias para avaliar proteção após a vacinação incluem dosagem de anticorpos específicos e avaliação da atividade de células T específicas. No primeiro estudo publicado com vacina para COVID-19 em humanos, foi utilizado um vetor de Adenovírus (Ad5) não replicante para carrear a glicoproteína S. A resposta protetora foi avaliada por dosagem de anticorpos específicos circulantes e da capacidade de neutralização desses anticorpos. Nesse estudo, dados de resposta imune nos primeiros 28 dias após a vacinação mostraram correlação positiva entre os níveis de anticorpos anti-RBD e a sua capacidade de neutralização do vírus vivo. (ZHU et al., 2020)

Na avaliação da resposta celular, mensura-se a resposta de células T (CD4 e CD8) específicas contra o vírus. Isso pode ser feito ao detectar a produção de citocinas por clones de células T estimuladas por antígeno do vírus, em um ensaio conhecido

como Enzyme-Linked ImmunoSpot (ELISpot), ou em estudos de citofluorimetria.

As respostas humoral e celular precisam ser avaliadas de forma prospectiva, para estimar a duração da imunidade conferida pela vacina.

Figura 2 – *Como testar se a vacina funcionou?*[7]

Fonte: elaborada pelos autores.[8]

7 Resposta humoral – anticorpos neutralizadores são produzidos por plasmócitos devido ao estímulo vacinal e podem ser identificados através do teste sorológico como o Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (Elisa). Resposta celular – linfócitos são estimulados pela vacina a produzir citocinas. É possível descobrir se esse estímulo funcionou através de um teste que identifica as citocinas secretadas, de nome ELISpot.

8 Criada com biorender.com.

A imunização com outras vacinas induz proteção cruzada para COVID-19?

A vacinação contra outros vírus respiratórios não parecer ter efeito protetor para COVID-19. Entretanto, há fracas evidências que a imunidade induzida pela vacinação por BCG e pela vacina para parotidite, rubéola e sarampo (MMR) poderiam ter algum papel protetor. A vacina de BCG previne para formas graves da tuberculose e parece induzir proteção inespecífica para outras doenças por mecanismos como imunidade treinada. Estudos ecológicos sugeriram associação entre menor incidência de COVID-19 e maior taxa de vacinação para BCG (ESCOBAR; MOLINA-CRUZ; BARILLAS-MURY, 2020), mas a causalidade não foi investigada. No momento, há pelo menos dois estudos de ensaio clínico que avaliam se há proteção contra SARS-CoV-2 pela vacina por BCG. (DOESSCHATE et al., 2020)

Com a hipótese baseada na homologia estrutural do SARS-CoV-2 e do vírus atenuado da rubéola presente na vacina MMR, um estudo epidemiológico propôs que a vacina MMR poderia conferir alguma proteção contra formas graves da COVID-19. (FRANKLIN et al., 2020) Entretanto, essas hipóteses carecem de confirmação com outros desenhos de estudo e não existe evidência no momento para recomendação dessas vacinas na profilaxia de COVID-19.

Qual a importância dos aspectos de segurança no desenvolvimento de uma vacina para COVID-19?

Assim como para fármacos, um fator-chave para a liberação de uma vacina é sua segurança. Isso é particularmente importante para uma vacina contra a COVID-19, pois necessitará ser empregada em praticamente toda a população mundial. Com um enorme número de usuários, maior será a possibilidade de aparecimento de efeitos colaterais graves.

Antes de iniciar os testes em humanos, é preciso demonstrar que a substância não apresenta efeitos adversos graves em células, animais de grande porte e, especialmente, em primatas não humanos. Após essa fase, é preciso testar a segurança da nova vacina em um número pequeno de voluntários (Fase 1), e, se houver sucesso nessa etapa, o estudo poderá avançar para incluir um número maior de pessoas (Fase 2). Somente após se revelar segura nesse grupo, a vacina candidata será testada em um número grande de voluntários para avaliação da eficácia, ou seja, da capacidade de proteger contra o SARS-CoV-2 (Fase 3).

A segurança de uma vacina viral envolve a avaliação de duas questões específicas: o agravamento da doença respiratória associada à vacina – do inglês *Vaccine-Associated Enhanced Respiratory Disease* (Vaerd); e o aumento da infecção dependente de anticorpo – *Antibody-Dependent Enhancement* (ADE). Vaerd foi descrito após administração de uma vacina candidata à prevenção do vírus sincicial respiratório. Houve produção de anticorpos não neutralizantes, que levaram à formação de complexos antígeno-anticorpo, ativação do sistema complemento e vasculite. (KIM et al., 1969) Também houve desenvolvimento de resposta tipo Th2, com participação de eosinófilos e aumento de muco, assemelhando-se a um quadro alérgico. (RUCKWARDT et al., 2019) Na ADE, anticorpos incapazes de neutralizar efetivamente o vírus – subneutralizantes – facilitam a entrada do patógeno nas células que apresentam receptores para esses anticorpos, como macrófagos. Esse mecanismo é conhecido para infecções subsequentes por sorotipos diferentes da dengue (SRIDHAR et al., 2018), e também foi descrito em modelo experimental de infecção por influenza (WINARSKI et al., 2019), assim como para infecção por coronavírus em felinos. (TAKANO et al., 2017) Essas duas condições exemplificam a necessidade de investigar a segurança da vacina para SARS-CoV-2.

Metodologias de desenvolvimento da vacina anti-COVID-19

Todas as metodologias utilizadas na produção de vacinas partem de um princípio único: expor o organismo a partículas virais capazes de causar uma resposta imunológica: porém, sem causar doença. A partir de estudos conduzidos com os vírus SARS-CoV-1 e MERS-CoV, semelhantes ao SARS-CoV-2, sabe-se que a proteína S na superfície do vírus é um dos alvos mais promissores para a produção de uma vacina.

As metodologias utilizadas para produção de vacinas podem ser classificadas em quatro grupos:

1. Vacinas virais:
   - Vírus atenuado;
   - Vírus inativado.

2. Vacinas com vetor viral:
   - Vetor viral replicante;
   - Vetor viral não replicante.

3. Vacinas de ácidos nucleicos:
   - Vacinas DNA;
   - Vacinas RNA.

4. Vacinas de base proteica:
   - Subunidades de proteína;
   - Partícula semelhante a vírus.

Vírus atenuado

As vacinas de vírus atenuado são amplamente utilizadas. Atualmente, existem vacinas com essa metodologia para sarampo,

caxumba, rubéola, varicela, febre amarela, rotavírus e influenza. Esse tipo de vacina contém patógenos menos virulentos que as suas contrapartes naturais. O processo mais comum para produção de vírus atenuados é a infecção sequencial de vírus em culturas de linhagens de células *in vitro*, resultando em um vírus menos capaz de infectar células humanas.

Uma vez que a estrutura antigênica do vírus atenuado é semelhante à do vírus original, esse tipo de vacina induz uma resposta imunológica humoral e celular duradoura, o que é exemplificado pela necessidade de dose única de diversas vacinas que usam essa metodologia.

Dentre as desvantagens das vacinas de vírus atenuado, está a necessidade de uma infraestrutura especializada para o transporte e manutenção das vacinas. Além disso, esse tipo de vacina não deve ser fornecida a pacientes imunossuprimidos, devido ao risco de complicações.

Vírus inativado

As vacinas de vírus inativado são produzidas através do crescimento do vírus em meio de cultura celular e posteriormente inativados com calor ou produtos químicos (formalina). Esse método é utilizado para algumas vacinas, como, por exemplo, poliomielite e hepatite A. Uma vez que os vírus utilizados não possuem capacidade de se replicar, esse tipo de vacina necessita de múltiplas doses para produzir uma resposta imune duradoura, que se dá basicamente através da resposta imune humoral.

Vetor viral replicante

Esse tipo de vacina utiliza um vírus não patogênico como vetor para a expressão de antígenos dos patógenos aos quais se deseja estimular uma resposta imune. Esse tipo de vacina é capaz de induzir uma resposta imune semelhante àquela desenvolvida

quando utilizadas vacinas de vírus atenuado: isto é, resposta humoral e celular.

O vetor escolhido é um dos pontos críticos nesse tipo de vacina, uma vez que, caso haja exposição prévia ao vírus utilizado como vetor, há grande possibilidade de haver anticorpos neutralizantes circulantes, o que pode prejudicar a capacidade imunogênica da vacina.

Vetor viral não replicante

As vacinas de vetor viral não replicante são extremamente semelhantes àquelas de vetor viral replicante: a diferença é que o vetor, nesse caso, pode infectar apenas uma célula. Portanto, a quantidade de exposição do antígeno ao sistema imune é bastante controlada. Apesar de não existir nenhuma vacina aprovada com essa metodologia, ela é bastante utilizada na terapia genética e diversas candidatas a vacinas contra o HIV utilizam esse método.

Ácidos nucleicos

As vacinas de DNA/RNA são construídas utilizando bactéria ou vírus que contêm a sequência genética do antígeno desejado – vacina de DNA utiliza plasmídeos e de RNA, mRNA. A partir da inoculação do plasmídeo, as células do hospedeiro produziriam o antígeno imunogênico, e, em sequência, a resposta imunológica a ele, induzindo uma resposta imune celular e humoral.

Subunidade proteica

As vacinas de subunidade proteica são constituídas apenas pelo antígeno e adjuvantes: estes são produtos que potencializam a resposta imune do hospedeiro contra o antígeno da vacina. Assim, por não possuir componentes de vírus vivo, esse tipo de vacina não impõe risco de desenvolver doença. Contudo, podem ser necessários múltiplos reforços para induzir uma resposta imune duradoura. A vacina contra hepatite B utiliza essa metodologia.

Partícula semelhante a vírus

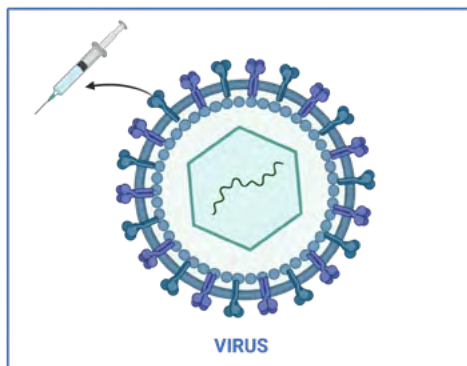
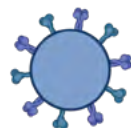
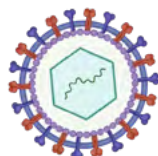
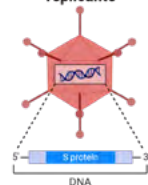
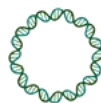
As partículas semelhantes a vírus (*Virus-Like Particles* - VLP) são proteínas capazes de se agrupar em uma conformação semelhante àquelas expressas pelo vírus vivo e, por não possuírem material genético do vírus, não há risco de desenvolver a doença. As VLPs são capazes de manter a conformação dos epítopos virais, induzindo uma reação imunológica celular e humoral. A vacina contra o Papilomavírus Humano (HPV) é um exemplo de vacina VLP.

Quadro 1 *– Vacinas em desenvolvimento para COVID-19: metodologias, alvos, vantagens e desvantagens*

Metodologia	Alvo	Vantagens	Desvantagens
Vírus atenuado	Vírus completo	Metodologia utilizada em outras vacinas existentes. Dose única. Indução de uma resposta imune robusta, celular e humoral	Risco de reversão patogênica. Risco de infecção em paciente imunodeprimidos. Necessidade de infraestrutura para transporte e armazenamento. Tempo prolongado para produção em larga escala
Vírus inativado	Vírus completo	Metodologia utilizada em outras vacinas existentes. Fácil transporte e armazenamento	Necessita de múltiplas doses para induzir imunidade duradoura. Induz apenas resposta humoral
Vetor viral replicante	Proteína spike S ou S1	Alta capacidade de induzir resposta imune	Eficácia é dependente da taxa de pré-exposição da população ao vetor utilizado. Risco de reversão à forma patogênica do vírus
Vetor viral não replicante	Proteína spike S ou S1	Perfil de alta segurança. Alta capacidade de induzir resposta imune	Eficácia é dependente da taxa de pré-exposição da população ao vetor utilizado. Necessita de altas doses para induzir imunidade
DNA	Proteína spike S ou S1	Perfil de alta segurança. Existência de protótipo para SARS-CoV-1. Facilidade em expandir a produção. Estabilidade térmica	Imunogenicidade é altamente dependente do mecanismo utilizado para inoculação. Efeito desconhecido a longo prazo

Metodologia	Alvo	Vantagens	Desvantagens
RNA	Proteína spike S ou S1	Induz resposta robusta celular e humoral	Instabilidade
Subunidade proteica	Proteína spike S ou S1	Perfil de alta segurança. Pode induzir resposta imunológica celular e humoral	Necessita de múltiplas doses para induzir memória. Requer adjuvantes. Dificuldade em expandir a produção
Partícula semelhante a vírus	Proteína spike S ou S1	Induz resposta celular e humoral robusta	Processo de fabricação complexo

Fonte: elaborado pelos autores.

Figura 3 *– Ilustração representando as oito metodologias mais utilizadas em testes para a produção da vacina do SARS-CoV-2*

Fonte: elaborada pelos autores.[9]

9 Criada com biorender.com.

Aceleração de produção e aspectos éticos

A semelhança entre o SARS-CoV-2 com o SARS-CoV-1 e MERS-CoV permitiu um ponto de partida mais avançado na corrida para desenvolver a vacina para o novo coronavírus.

No dia 17 de abril de 2020, um grupo com cinco organizações governamentais, 16 empresas biofarmacêuticas e uma organização sem fins lucrativos formaram o Accelerating COVID-19 Therapeutic Interventions and Vaccines (ACTIV). Essa parceria possui quatro frentes de trabalho com o intuito de acelerar o desenvolvimento de tecnologia ao combate do novo coronavírus (NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH, 2020):

1. Pré-clínico: facilitar o acesso a modelos animais;
2. Tratamento: priorizar e testar potenciais alvos terapêuticos, além de desenvolver um protocolo de ensaio clínico padronizado;
3. Ensaio clínico: desenvolver instrumentos de pesquisa; desenvolver banco de dados de redes de ensaio clínico;
4. Vacinas: acelerar a aprovação de potenciais vacinas; providenciar evidências para as questões de segurança.

Além da velocidade para a produção da vacina, também é necessário que seja assegurada uma distribuição em massa. A Coalizão Para Inovação em Preparação para Epidemias (CEPI) estimou que o custo somente para o desenvolvimento de ensaios clínicos de até três vacinas nos próximos 18 meses será de 2 bilhões de dólares, e, no dia 24 de abril de 2020, a Organização Mundial da Saúde (OMS) lançou o Access to COVID-19 Tools Accelerator (ACT), iniciativa que pretende arrecadar 8 bilhões de dólares. O objetivo do ACT é acelerar o desenvolvimento de tecnologias e conhecimento para o combate da COVID-19 e, conjuntamente, montar

uma rede que permita garantir o acesso global às tecnologias desenvolvidas. (CEPI, 2020)

No dia 29 de junho de 2020, existiam 178 candidatas a vacina contra o SARS-CoV-2, de nove metodologias diferentes, com 17 delas no estágio clínico de pesquisa, sendo partícula semelhante a vírus a metodologia com maior número de candidatas em fase clínica de pesquisa (Figura 4). (MILKEN INSTITUTE, 2020)

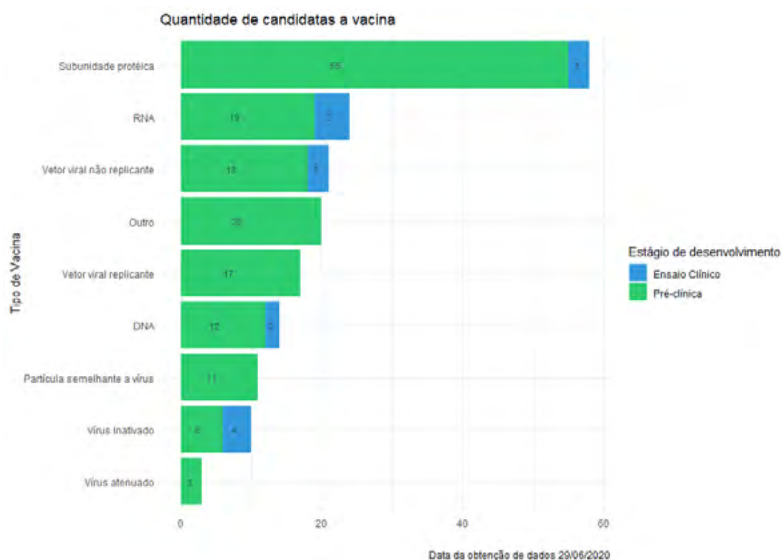
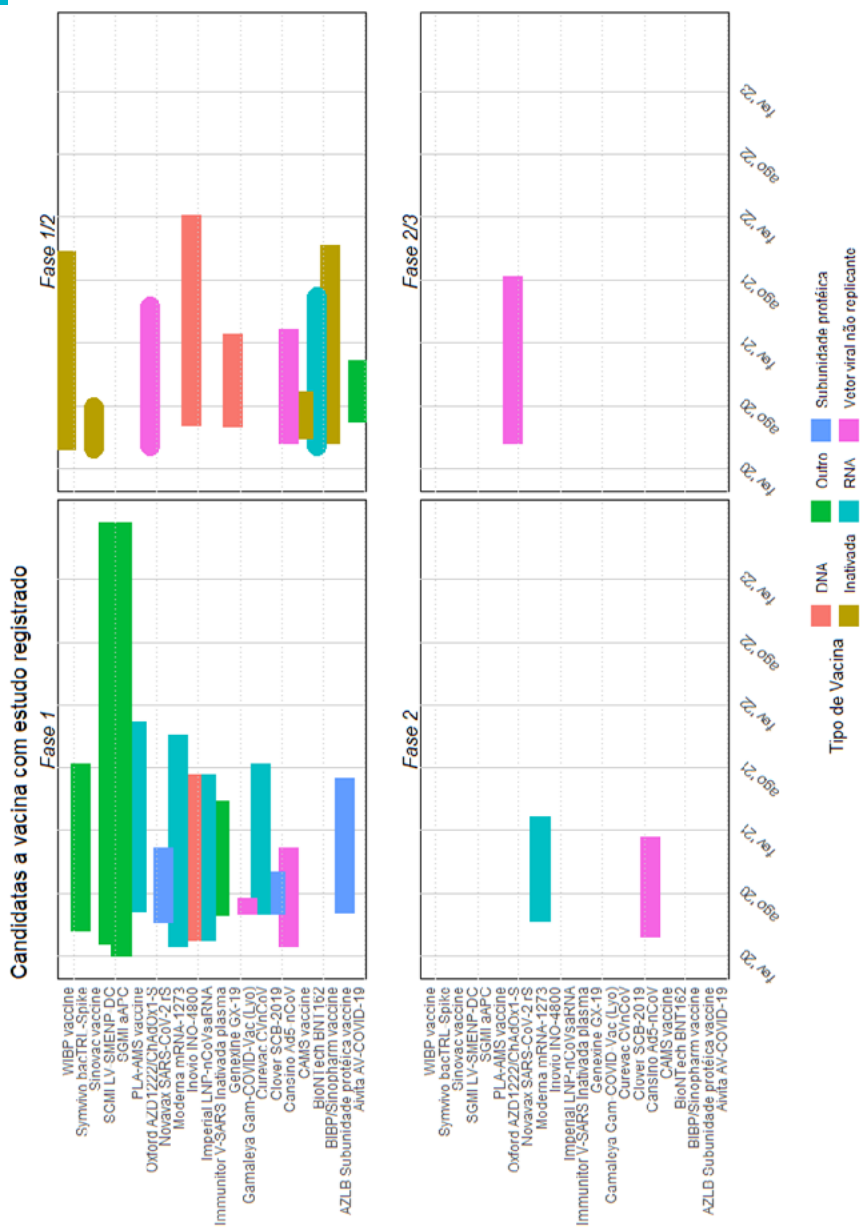
Figura 4 *– Número de candidatas à vacina estratificado pela metodologia utilizada e estágio de desenvolvimento*

Fonte: elaborada pelos autores.

Figura 5 *– Linha do tempo estimada dos estudos mais avançados nas fases clínicas das possíveis vacinas ao SARS-CoV-2*

Fonte: elaborada pelos autores.

No dia 29 de junho de 2020, 22 estudos com candidatas a vacina possuíam registro de ensaio clínico no ClinicalTrials.gov ou no Chinese Clinical Trial Registry, e a linha do tempo dos ensaios pode ser vista na Figura 5. O país com maior número de ensaios clínicos registrados é a China (11), seguida dos Estados Unidos (5) e Canadá (3). (COVID-19..., 2020)

No dia 18 de maio de 2020, a empresa Moderna – vacina baseada em RNA – divulgou os resultados interinos do ensaio clínico de fase I, apenas 63 dias após seu início. O estudo foi realizado com 45 pacientes (15 por grupo) e avaliou três doses diferentes da vacina: 25µg, 100µg e 250µg. A empresa reportou que todas as dosagens foram capazes de induzir produção de níveis de anticorpos neutralizantes maiores ou iguais àqueles de pessoas recuperadas da doença: em até 15 dias após a primeira dose, ocorreu a soroconversão em todos os grupos. (MODERNA, 2020)

No dia 10 de junho de 2020, o consórcio responsável pela candidata ChAdOx1 publicou o resultado do estudo realizado em primatas não humanos, demonstrando que a vacina era eficaz em evitar o desenvolvimento de pneumonia pelo SARS-CoV-2. Contudo, mesmo com a redução da carga viral encontrada no grupo vacinado, a vacina não protegeu os macacos *Rhesus* de ficarem infectados. (VAN DOREMALEN et al., 2020)

A candidata à vacina da empresa CanSino (Ad5-nCoV) teve os resultados da fase I publicados no dia 22 de maio de 2020, 67 dias após seu início. O estudo foi conduzido com 108 pacientes divididos em três grupos com doses crescentes (5×10^{10} partículas virais em 0,5 mL; 1×10^{11} em 1,0 mL; $1,5 \times 10^{11}$ em 1,5 mL). Houve aumento de anticorpos neutralizantes no 14º dia, e o pico ocorreu no 28º dia pós-vacinação. Os anticorpos contra o domínio de ligação do receptor S1 do vírus tiveram aumento de quatro vezes em 97, 94, e 100% dos participantes – grupos de dose baixa, média e alta, respectivamente – no dia 28. Contudo, em relação

aos anticorpos neutralizantes ao SARS-CoV-2, no mesmo período, apenas 50% dos grupos de baixa e média doses e 75% do grupo de alta dose apresentaram aumento de, ao menos, quatro vezes o valor basal. Na análise realizada, considerando o nível de anticorpo neutralizante contra o vetor utilizado na vacina (adenovírus), apenas 25%, 37% e 63% dos participantes dos grupos de baixa, média e alta dose desenvolveram títulos elevados de anticorpos neutralizantes. (ZHU et al., 2020)

A necessidade de desenvolver uma vacina rapidamente para reduzir o impacto social e econômico causado pela pandemia levou a uma reestruturação das etapas usuais de teste de uma candidata à vacina. Usualmente, os dados de cada etapa são analisados apenas ao final de cada estudo: isto é, para progredir da fase I para fase II, a primeira é concluída e analisada. Porém, devido à necessidade de encurtar os prazos para o desenvolvimento de uma vacina, estão sendo usados dados interinos da primeira fase para corroborar o início do estudo de fase II. As empresas CanSino e Moderna utilizaram essa abordagem para obter os dados que permitissem o início do estudo de fase II.

Uma abordagem que tem sido cogitada para reduzir o tempo dos ensaios clínicos é deliberadamente expor os candidatos vacinados contra SARS-CoV-2 ao vírus. Como expoente máximo dessa estratégia, está a iniciativa 1 Day Sooner, que já possuía mais de 26 mil voluntários no dia 30 de maio de 2020. Apesar de já existirem normas da OMS desde 2016 sobre esse tipo de ensaio, ele é pouco utilizado: existiam apenas 724 resultados dessa metodologia no ClinicalTrials.gov em um universo de 340.804 estudos registrados no dia 30 de maio de 2020. (1 DAY SOONER, 2020; NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH, 2020)

No dia 6 de maio de 2020, a OMS divulgou nota informando os oito critérios que devem ser seguidos para conduzir um estudo de desafio (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2016):

1. Justificativa científica: deve existir forte evidência para conduzir o estudo;
2. Avaliação dos riscos e benefícios: os potenciais benefícios devem superar os riscos;
3. Consentimento e engajamento: o processo do estudo deve ser informado claramente para o público, *experts* e políticos;
4. Coordenação: pesquisadores, políticos, financiadores e agências reguladoras devem estar bem coordenadas entre si;
5. Seleção de sítio: o estudo deve ser conduzido em locais que possam fornecer o maior padrão científico, ético e de suporte à saúde do participante;
6. Seleção do participante: devem ser escolhidos apenas participantes que apresentem características que limitem o risco de complicações;
7. Revisão por *expert*: um comitê externo deve revisar o estudo;
8. Consentimento informado: o participante deve ser informado de forma clara de todos os possíveis riscos e, após isso, deve ser solicitado o seu consentimento.

A grande vantagem defendida pelos grupos a favor dos estudos de desafio é acelerar o desenvolvimento da vacina. Porém, existem argumentos contrários em relação à segurança e fisiopatologia. Uma vez que a população desses estudos deve ser majoritariamente constituída de jovens, existe o viés de que o risco de morte e complicações nessa população é inferior que em faixas etárias maiores. Sendo assim, a eficácia em prevenir sintomas ou ausência de efeitos colaterais nessa população pode não refletir os mecanismos fisiopatológicos da doença em populações com comorbidades e mais idosas. (COREY et al., 2020)

Outra estratégia possível a ser usada para aceleração do processo de testes de uma vacina é o desenho de estudo adaptativo, que permite que um estudo em andamento sofra modificações em

suas características – randomização, tamanho amostral, esquema de administração, entre outras –, sem que sua validade seja prejudicada. Esse tipo de estratégia pode ser vantajosa, ao passo que torna o processo de teste de uma vacina, por exemplo, menos lento, de forma que possa beneficiar a população de maneira mais ágil, além de poupar custos e reduzir a população exposta aos efeitos colaterais inerentes a uma intervenção. Entretanto, há possíveis consequências danosas à qualidade dos resultados, como o aumento de erro do tipo I (falso-positivo), visto que testes repetidos para o mesmo desfecho aumentam a chance de resultados favoráveis à intervenção serem encontrados ao acaso. O uso desse método requer um bom planejamento prévio ao início do estudo, com critérios claros para uma possível interrupção e análise estatística adaptada às suas particularidades. (FREGNI; ILLIGEN, 2018) Um ensaio clínico pode ser interrompido pela comprovação da eficácia ou da ineficácia da intervenção, a partir de uma análise dos resultados planejada para ocorrer em determinado ponto do estudo (análise interina). Esse tipo de análise sempre deve ocorrer para avaliar a segurança da intervenção, independentemente de o estudo ser adaptativo ou não.

Iniciativas de vacina no Brasil

Na lista divulgada pela OMS, duas vacinas contra COVID-19 estão em desenvolvimento no país, lideradas por grupos brasileiros, ambas em fase pré-clínica:

- Vacina com vetor viral replicante que utiliza o vírus atenuado da influenza, expressando a porção antigênica da proteína da espícula do SARS-CoV-2, liderada pela Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) e pelo Instituto Butantan;

- Vacina que usa a metodologia de VLP com peptídeos do SARS-CoV-2, desenvolvida pela Universidade de São Paulo (USP).

Importante ressaltar que ambas as propostas são originárias de instituições públicas e lideradas por Institutos Nacionais de Ciência e Tecnologia (INCT): o Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia em Vacinas (INCT-V) lidera o projeto da Fiocruz. Por sua vez, o Instituto Butantan e o Instituto de Investigação em Imunologia (iii-INCT) conduzem a proposta da USP. Esses estudos, que se iniciaram em março de 2020, refletem o potencial científico-tecnológico do país, apesar do escasso financiamento nos últimos anos. Após os investimentos realizados ao longo de vários anos, o sistema nacional de ciência, tecnologia e inovação está praticamente abandonado e sem recursos desde 2015.

Referências

1 DAY SOONER. *COVID-19 Human Challenge Trials*. [*S. l.*], 2020. Disponível em: https://1daysooner.org/#what-section. Acesso em: 30 maio 2020.

AMANAT, F.; KRAMMER, F. Perspective SARS-CoV-2 Vaccines: Status Report. *Immunity*, Cambridge, v. 52, n. 4, p. 583-89, 2020. DOI: 10.1016/j.immuni.2020.03.007. Disponível em: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1074761320301205. Acesso em: 29 jun. 2020.

CEPI. *Landmark Global Collaboration Launched to Defeat COVID-19 Pandemic*. [*S. l.*], 26 Apr. 2020. Disponível em: cepi.net/news_cepi/landmark-global-collaboration-launched-to-defeat-covid-19-pandemic/. Acesso em: 25 maio 2020.

COHEN, J. Merck, One of Big Pharma's Biggest Players, Reveals Its COVID-19 Vaccine and Therapy Plans. *Science*, Washington, May 2020. DOI: 10.1126/science.abd0121. Disponível em: https://www.sciencemag.org/news/2020/05/merck-one-big-pharma-s-biggest-players-reveals-its-covid-19-vaccine-and-therapy-plans. Acesso em: 27 maio 2020.

COREY, L. *et al.* A Strategic Approach to COVID-19 Vaccine R&D. *Science*, Washington, v. 368, n. 6494, p. 948-950, 2020. DOI: 10.1126/science.abc5312. Disponível em: https://science.sciencemag.org/content/368/6494/948. Acesso em: 29 jun. 2020.

COVID-19 vaccine development pipeline. [*S. l.*], July 2020. Disponível em: vac-lshtm.shinyapps.io/ncov_vaccine_landscape. Acesso em: 25 maio 2020.

CROMMELIN, D. J. A.; SINDELAR, R. D.; MEIBOHM, B. (ed.). *Pharmaceutical Biotechnology*: Fundamentals and Applications. [*S. l.*]: Springer, 2019. DOI: 10.1007/978-3-030-00710-2. .

DOESSCHATE, T. T. *et al*. Two Randomized Controlled Trials of Bacillus Calmette-Guérin Vaccination to Reduce Absenteeism among Health Care Workers and Hospital Admission by Elderly Persons during the COVID-19 Pandemic: A Structured Summary of the Study Protocols for Two Randomised Controlled Trials. *Trials*, London, v. 21, n. 481, 2020. DOI: 10.1186/s13063-020-04389-w. Disponível em: https://trialsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13063-020-04389-w. Acesso em: 29 jun. 2020.

ESCOBAR, L. E.; MOLINA-CRUZ, A.; BARILLAS-MURY, C. BCG vaccine protection from severe coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Proceedings of the National Academy of Sciences*, Washington, v. 117, n. 30, p. 17720-17726, 2020. DOI: doi.org/10.1073/pnas.2008410117. Disponível em:https://www.pnas.org/content/117/30/17720. Acesso em 29 jun. 2020.

FOURATI, S. *et al.* Pre-Vaccination Inflammation and B-Cell Signalling Predict Age-Related Hyporesponse to Hepatitis B Vaccination. *Nature Communications*, London, v. 7, n. 1, 2016. DOI: 10.1038/ncomms10369. Disponível em: https://www.nature.com/articles/ncomms10369. Acesso em: 29 jun. 2020.

FRANKLIN, R. *et al.* Homologous Protein Domains in SARS-CoV-2 and Measles, Mumps and Rubella Viruses: Preliminary Evidence That MMR Vaccine Might Provide Protection against COVID-19. *MedRxiv*, [*s. l.*], 2020. DOI: 10.1101/2020.04.10.20053207. Disponível em: https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.10.20053207v1. Acesso em: 29 jun. 2020.

FREGNI, F.; ILLIGENS, B. M. W. (ed.). *Critical Thinking in Clinical Research*: Applied Theory and Practice Using Case Studies. New York: Oxford University Press, 2018.

KE, R. *et al.* Fast Spread of COVID-19 in Europe and the US Suggests the Necessity of Early, Strong and Comprehensive Interventions. *MedRxiv*, [*s. l.*], 2020. DOI: 10.1101/2020.04.04.20050427. Disponível em: https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.04.20050427v2. Acesso em: 29 jun. 2020.

KIM, H. W. *et al.* Respiratory Syncytial Virus Disease In Infants Despite Prior Administration Of Antigenic Inactivated Vaccine12. *American Journal of Epidemiology*, Baltimore, v. 89, n. 4, p. 422-434, 1969. DOI: 10.1093/oxfordjournals.aje.a120955. Disponível em: https://academic.oup.com/aje/article-abstract/89/4/422/198849?redirectedFrom=fulltext. Acesso em: 29 jun. 2020.

LIU, W. J. *et al.* T-Cell Immunity of SARS-CoV: Implications for Vaccine Development against MERS-CoV. *Antiviral Research*, Amsterdam, v. 137, p. 82-92, 2017. DOI: 10.1016/j.antiviral.2016.11.006. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0166354216304016?via%3Dihub. Acesso em: 29 jun. 2020.

LYNN, D. J.; PULENDRAN, B. The Potential of the Microbiota to Influence Vaccine Responses. *Journal of Leukocyte Biology*, New York, v. 103, n. 2, p. 225-231, 2017. DOI: 10.1189/jlb.5mr0617-216r. Disponível em: https://jlb.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1189/jlb.5MR0617-216R. Acesso em: 29 jun. 2020.

MODERNA. *Moderna Announces Positive Interim Phase 1 Data for Its MRNA Vaccine (MRNA-1273) Against Novel Coronavirus*. 18 May 2020. Disponível em: investors.modernatx.com/news-releases/news-release-details/moderna-announces-positive-interim-phase-1-data-its-mrna-vaccine. Acesso em: 25 maio 2020.

MILKEN INSTITUTE. COVID-19 Treatment and Vaccine Tracker. [*S. l.*], July 2020. Disponível em: https://covid-19tracker.milkeninstitute.org/. Acesso em: 28 maio 2020.

NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH. NIH to Launch Public-Private Partnership to Speed COVID-19 Vaccine and Treatment Options. Bethesda, 17 Apr. 2020. Disponível em: www.nih.gov/news-events/news-releases/nih-launch-public-private-partnership-speed-covid-19-vaccine-treatment-options. Acesso em: 30 maio 2020.

OKBA, N.M. A. *et al.* Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2–Specific Antibody Responses in Coronavirus Disease Patients. *Emerging Infectious Diseases*, Atlanta, v. 26, n. 7, p. 1478-1488, 2020. DOI: 10.3201/eid2607.200841. Disponível em: https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/26/7/20-0841_article. Acesso em: 29 jun. 2020.

OU, X. *et al.* Characterization of Spike Glycoprotein of SARS-CoV-2 on Virus Entry and Its Immune Cross-Reactivity with SARS-CoV. *Nature Communications*, London, v. 11, n. 1, 2020. DOI: 10.1038/s41467-020-15562-9. Disponível em: https://www.nature.com/articles/s41467-020-15562-9. Acesso em: 29 jun. 2020.

PROMPETCHARA, E.; KETLOY, C.; PALAGA, T. Immune responses in COVID-19 and potential vaccines: Lessons learned from SARS and MERS epidemic. *Asian Pacific Journal of Allergy and Immunology*, Bangkok, v. 38, n. 1, p. 1-9, 2020. DOI: 10.12932/AP-200220-0772. Disponível em: http://apjai-journal.org/wp-content/uploads/2020/03/1.pdf. Acesso em: 29 jun. 2020.

RANDOLPH, H. E.; BARREIRO, L. B. Herd Immunity: Understanding COVID-19. *Immunity*, Cambridge, v. 52, n. 5, p. 737-741, 2020. DOI: 10.1016/j.immuni.2020.04.012. Disponível em: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1074761320301709. Acesso em: 29 jun. 2020.

RITCHIE, H. *et al.* Coronavirus (COVID-19) Cases -Statistics and Research. *Our World in Data -Statistics and Research*, [Oxford], 2020. Disponível em: https://ourworldindata.org/covid-cases. Acesso em: 7 jul. 2020.

RUCKWARDT, T. J. *et al.* Immunological Lessons from Respiratory Syncytial Virus Vaccine Development. *Immunity*, Cambridge, v. 51, n. 3, p. 429-442, 2019. DOI: 10.1016/j.immuni.2019.08.007. Disponível em: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1074761319303334. Acesso em: 29 jun. 2020.

SALK, H. M. *et al.* Taxa of the Nasal Microbiome Are Associated with Influenza-Specific IgA Response to Live Attenuated Influenza Vaccine. *Plos One*, San Francisco, v. 11, n. 9, 2016. DOI: 10.1371/journal.pone.0162803. Disponível em: https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0162803. Acesso em: 29 jun. 2020.

SEKINE, T. *et al.* Robust T cell immunity in convalescent individuals with asymptomatic or mild COVID-19. *BioRxiv*, [*s. l.*], 2020. DOI: 10.1101/2020.06.29.174888. Disponível em: https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.06.29.174888v1. Acesso em: 29 jun. 2020.

SRIDHAR, S. *et al.* Effect of Dengue Serostatus on Dengue Vaccine Safety and Efficacy. *New England Journal of Medicine*, Boston, v. 379, n. 4, p. 327-340, 2018. DOI: 10.1056/nejmoa1800820. Disponível em: https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.06.29.174888v1. Acesso em: 29 jun. 2020.

STRINGHINI, S. *et al.* Seroprevalence of anti-SARS-CoV-2 IgG antibodies in Geneva, Switzerland (SEROCoV-POP): a population-based study. *The Lancet*, London, v. 396, n. 10247, p. 313-319, 2020. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31304-0. Disponível em: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673620313040. Acesso em: 29 jun. 2020.

TAKANO, T. *et al.* Antibody-Dependent Enhancement of Serotype II Feline Enteric Coronavirus Infection in Primary Feline Monocytes. *Archives of Virology*, New York, v. 162, n. 11, p. 3339-3345, 2017. DOI: 10.1007/s00705-017-3489-8. Disponível em: https://link.springer.com/article/10.1007/s00705-017-3489-8. Acesso em: 29 jun. 2020.

TO, K. K.-W. *et al.* Temporal Profiles of Viral Load in Posterior Oropharyngeal Saliva Samples and Serum Antibody Responses during Infection by SARS-CoV-2: an Observational Cohort Study. *The Lancet Infectious Diseases*, New York, v. 20, n. 5, p. 565-574, 2020. DOI: 10.1016/s1473-3099(20)30196-1. Disponível em: https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(20)30196-1/fulltext. Acesso em: 29 jun. 2020.

VAN DOREMALEN, N. *et al.* A single dose of ChAdOx1 MERS provides protective immunity in rhesus macaques. *Science Advances*, Washington, v. 6, n. 24, 2020. Disponível em: https://advances.sciencemag.org/content/6/24/eaba8399. Acesso em: 15 jul. 2020.

WINARSKI, K. L. *et al.* Antibody-Dependent Enhancement of Influenza Disease Promoted by Increase in Hemagglutinin Stem Flexibility and Virus Fusion Kinetics. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, Washington, v. 116, n. 30, 2019, p. 15194-15199. DOI: 10.1073/pnas.1821317116. Disponível em: https://www.pnas.org/content/116/30/15194. Acesso em: 29 jun. 2020.

WRAPP, D. *et al.* Cryo-EM Structure of the 2019-NCoV Spike in the Prefusion Conformation. *Science*, New York, v. 367, n. 6483, p. 1260-1263, 2020. DOI: 10.1126/science.abb2507. Disponível em: https://science.sciencemag.org/content/367/6483/1260. Acesso em: 29 jun. 2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. *Human Challenge Trials*: Scientific and regulatory considerations. Geneva: WHO, 2016. Disponível em: https://www.who.int/biologicals/BS2288_Human_Challenge_Trials_clean.pdf. Acesso em: 30 maio 2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. *Draft landscape of COVID-19 candidate vaccines*. Geneva, July 2020. Disponível em: https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines. Acesso em: 28 maio 2020.

WU, L.-P. *et al.* Duration of Antibody Responses after Severe Acute Respiratory Syndrome. *Emerging Infectious Diseases*, Atlanta, v. 13, n. 10, p. 1562-1564, 2007. DOI: 10.3201/eid1310.070576. Disponível em: https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/13/10/07-0576_article. Acesso em: 29 jun. 2020.

XU, X. *et al.* Seroprevalence of immunoglobulin M and G antibodies against SARS-CoV-2 in China. *Nature Medicine*, New York, 2020. DOI: 10.1038/s41591-020-0949-6. Disponível em: https://www.nature.com/articles/s41591-020-0949-6. Acesso em: 29 jun. 2020.

ZHU, F.-C. *et al.* Safety, Tolerability, and Immunogenicity of a Recombinant Adenovirus Type-5 Vectored COVID-19 Vaccine: a Dose-Escalation, Open-Label, Non-Randomised, First-in-Human Trial. *The Lancet*, London, v. 395, n. 10240, p. 1845-1854, 2020. DOI: 10.1016/s0140-6736(20)31208-3. Disponível em: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673620312083. Acesso em: 29 jun. 2020.

Aspectos clínicos e terapêuticos da COVID-19

Maria Fernanda Rios Grassi[1], *Agostino Strina*[2],
Ceuci de Lima Xavier Nunes[3], *Karine de Almeida Araújo Ramos*[4],
Sérgio Fernandes de Oliveira Jezler[5],
Luis Fernando S. Castro-de-Araujo[6], *Miguel Andino Depallens*[7],
Marinho Marques da Silva Neto[8], *Geraldo Gileno de Sá Oliveira*[9],
Luana Leandro Gois[10], *Mauricio L. Barreto*[11], *Maria Glória Teixeira*[12]

1 Médica pela Universidade Federal da Bahia (UFBA), residência em Doenças Infecciosas pela UFBA, mestrado e doutorado pela Universidade de Paris 7 (França). Professora da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública (EBMSP), pesquisadora titular da Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), chefe do Laboratório Avançado de Saúde Pública (LASP) da Fiocruz.

2 Médico pela Universidade de Florença, na Itália, especialista em Higiene e Medicina Preventiva pela Universidade de Parma, na Itália, e em Dermatologia e Doenças Sexualmente Transmissíveis pela Universidade de L'Aquila, também na Itália. Diploma em Medicina e Higiene Tropical (DTM&H) pelo Liverpool School of Tropical Medicine, no Reino Unido, pesquisador do Instituto de Saúde Coletiva (ISC) da Universidade Federal da Bahia (UFBA), pesquisador associado ao Centro de Integração de Dados e Conhecimentos para Saúde (Cidacs) da Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz).

3 Médica pela Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública (EBMSP). Doutorado em Medicina Interna pela Universidade Federal da Bahia. Infectologista e diretora do Instituto Couto Maia.

4 Atualmente, é coordenadora médica do pronto atendimento do Hospital Especializado Couto Maia e médica infectologista do Centro Estadual Especializado em Diagnóstico, Assistência e Pesquisa.

5 Graduado em Medicina pela Universidade Federal da Bahia (UFBA), especialista em Pneumologia e mestre em Medicina e Saúde pela UFBA. Atualmente, é professor do curso de Medicina da Faculdade de Tecnologia e Ciências (FTC).

6 Professor no Departamento de Psiquiatria da Universidade de Melbourne (Unimelb) – Austrália, PhD em Psiquiatria pela Unimelb, pós-doutorando no Centro de Integração de Dados e Conhecimentos para a Saúde (Cidacs).

7 Médico pela Université de Lausanne, na Suíça. Especialização e mestrado em Saúde da Família pela Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS) e Universidade Federal do Sul da Bahia (UFSB). Professor do curso de Medicina da Universidade Federal do Recôncavo da Bahia (UFRB). Pesquisador da Rede CoVida.

8 Médico hematologista e hemoterapêuta. Mestre e doutor em Patologia Humana pela Universidade Federal da Bahia (UFBA). Realizou pós-doutorado no Programa de Pós-Graduação em Medicina e Saúde da UFBA. É professor adjunto de Hematologia da Universidade do Estado da Bahia (UNEB).

9 Médico pela Universidade Federal da Bahia (UFBA); residência em Anatomia a Patológica, mestre em Patologia Experimental pela UFBA, doutor em Imunologia na University College London, no Reino Unido), e pós-doutorado em Biologia Molecular na Cornell University, nos Estados Unidos da América. Pesquisador titular da Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz).

10 Biomédica pela Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública (EBMSP); mestrado e doutorado em Biotecnologia em Saúde e Medicina Investigativa pela Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) da Bahia. Professora adjunta da EBMSP e da Universidade Católica de Salvador (UCSal). Pesquisadora do Laboratório Avançado em Saúde Pública (LASP) da FIOCRUZ da Bahia.

11 Médico pela Universidade Federal da Bahia (UFBA), mestre em Saúde Comunitária pela UFBA e Ph.D. em Epidemiologia pela London School of Hygiene & Tropical Medicine (LSHTM) de Londres. Professor titular aposentado em Epidemiologia do Instituto de Saúde Coletiva (ISC) da UFBA. Coordernador do Centro de Integração de Dados e Conhecimentos para a Saúde (Cidacs).

12 Médica pela Universidade Federal da Bahia (UFBA), mestre em Doenças Infecciosas e Parasitárias pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), doutora em Saúde Pública e Epidemiologia pelo Instituto de Saúde Coletiva (ISC) da UFBA, professora aposentada de epidemiologia do ISC da UFBA, professora do Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletica (PPGSC) do ISC/UFBA, pesquisadora do Centro de Integração de Dados e Conhecimentos para a Saúde (Cidacs) da Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz).

GRASSI, M. F. R.; STRINA, A.; NUNES, C. de L. X.; RAMOS, K. de A. A.; JEZLER, S. F. de O.; CASTRO-DE-ARAUJO, L. F. S.; DEPALLENS, M. A.; SILVA NETO, M. M. da; OLIVEIRA, G. G. de S.; GOIS, L. L.; BARRETO, M. L.; TEIXEIRA, M. G. Aspectos clínicos e terapêuticos da COVID-19. *In*: BARRAL-NETTO, M.; BARRETO, M. L.; PINTO JUNIOR, E. P.; ARAGÃO, E. (org.). *Construção de conhecimento no curso da pandemia de COVID-19*: aspectos biomédicos, clínico-assistenciais, epidemiológicos e sociais. Salvador: Edufba, 2020. v. 1. DOI: https://doi.org/10.9771/9786556300443.010.

Introdução

No final de 2019, um aglomerado de graves casos de "pneumonia", inicialmente de origem desconhecida, surgiu em Wuhan, província de Hubei, China. (HUANG et al., 2020) A análise filogenética de isolados virais desses pacientes identificou um novo coronavírus, em estreita relação com o coronavírus SARS-like de morcego na linhagem *Betacoronavirus* 2b. (ZHU et al., 2020) Esse novo vírus – SARS-CoV-2 – pertence à família dos *Coronaviridae*, juntamente com o coronavírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS-CoV), e o coronavírus da Síndrome Respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV). (CORONAVIRIDAE STUDY GROUP OF THE INTERNATIONAL COMMITTEE ON TAXONOMY OF VIRUSES, 2020) Tanto o SARS-CoV quanto o MERS-CoV causaram mais de 10 mil casos cumulativos nas últimas duas décadas, com taxas de letalidade de 10% para o SARS-CoV e 37% para o MERS-CoV. (WHO, 2003, 2020a) A doença causada pelo SARS-CoV-2, denominada COVID-19, teve rápida disseminação mundial e a Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou a pandemia em 11 de março de 2020. (GUPTA et al., 2020) De acordo com dados internacionais oficiais, até 29 de outubro, havia 44.684.011 casos confirmados com 1.176.726 mortes em 190 países. (UNIVERSITY, 2020) Neste momento, Estados Unidos, Índia, Brasil, Rússia,

França e Espanha são os seis países que lideram em número de casos confirmados.

O primeiro paciente com COVID-19 no Brasil foi diagnosticado em São Paulo no dia 26 de fevereiro e era um caso importado da Lombardia, Itália. Desde então, a COVID-19 se espalhou rapidamente com 5.468.270 casos confirmados e 158.456 óbitos até 29 de outubro, colocando o Brasil em 3º lugar no mundo em número de casos confirmados. Um número crescente de sistemas locais de saúde foi gravemente afetado, principalmente devido à alta demanda por leitos de Unidade de Terapia Intensiva (UTI), e a cidade de Manaus, norte do Brasil, foi a primeira a relatar o colapso desses serviços. (KELLY, 2020)

A COVID-19 tem se mostrado uma séria ameaça à saúde das populações devido ao seu padrão de rápida disseminação e à gravidade dos quadros clínicos que uma parcela significativa dos pacientes infectados desenvolve. Isso resultou no esgotamento dos sistemas nacionais de saúde em todo o mundo (STÜBINGER; SCHNEIDER, 2020) e exigiu dos governos um grande esforço de coordenação, compreendendo várias etapas complexas para enfrentar essa emergência global. Essas etapas variaram desde a reorganização dos cuidados de saúde e vigilância em saúde pública, à logística de fornecimento de Equipamentos de Proteção Individual (EPIs) e ventiladores, até à rápida deliberação e legislação em uma questão muito sensível aos países democráticos, ou seja, o direito dos cidadãos de ir e vir. (WHO, 2020b) Além disso, o tratamento dos pacientes exigia resposta imediata, o que levou a comunidade científica a unir esforços para gerar e compartilhar o máximo de informações no menor tempo possível.

Esta revisão tem como objetivo discutir aspectos relevantes da atual pandemia de COVID-19 com foco na descrição das características virológicas do SARS-CoV-2 e sua patogênese, nas manifestações clínicas, tratamento de suporte e principais terapêuticas emergentes.

Manifestações clínicas

O período de incubação do SARS-CoV-2 varia de 4 a 14 dias, com mediana de cinco dias e, na maioria dos casos, os sintomas surgem quatro a cinco dias após a exposição. (HUANG et al., 2020; ZHAO et al., 2020) A proporção de indivíduos infectados assintomáticos ainda não foi definida com precisão. Em um estudo realizado em quase toda a população de Vò Euganeo, uma pequena cidade de 3.275 habitantes no norte da Itália colocada em *lockdown*, dois dias após a descoberta dos primeiros casos, 39,7% e 44,8% dos indivíduos positivos em duas subsequentes pesquisas virológicas eram assintomáticos. (LAVEZZO, 2020) O estudo brasileiro de Evolução da Prevalência de Infecção por Covid-19 (EPICOVID-19), que incluiu 89.397 pessoas em 133 cidades distribuídas em todas as regiões do país, constatou que 9% dos 2.064 indivíduos soropositivos para SARS-CoV-2 foram assintomáticos. (UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS, 2020) O Estudo Nacional de Soroprevalência (ENE-COVID), conduzido recentemente na Espanha com mais de 61 mil participantes descobriu que 32,7% e 28,5% de todos os indivíduos soropositivos por teste diagnósticos rápido ou imunoensaios, respectivamente, não haviam apresentado sintomatologia para COVID-19. (POLLÁN et al., 2020)

Os sintomas de COVID-19 variam de leves a críticos, incluindo um estado intermediário grave. Em geral, os casos apresentam-se como uma Síndrome Gripal (SG) com febre, tosse, mialgia, disfunções olfativas e gustativas e a maioria dos indivíduos não apresenta manifestações graves ou críticas. (HUANG et al., 2020) Sintomas gastrointestinais, como diarreia, anorexia e náuseas, foram relatados em até 30% dos pacientes na admissão ao hospital. (JIN et al., 2020) Pacientes com sintomas gastrointestinais desenvolvem proporções significativamente maiores de febre, fadiga, falta de ar e cefaleia. (LIN, L., et al., 2020) Disfunções olfativas ou gustativas são observadas em pacientes com quadros de COVID-19

leves a moderados, que podem apresentar-se, isoladas ou em combinação, como primeiros sintomas. Em 417 pacientes de hospitais europeus, quase 80% deles relataram hiposmia ou anosmia, mesmo na ausência de obstrução nasal ou rinorreia, e cerca de 90% relataram alterações gustativas. A recuperação olfatória precoce ocorreu em cerca de 44% dos casos. (LECHIEN et al., 2020)

A pneumonia é uma complicação frequente da COVID-19. Os pacientes geralmente apresentam febre, tosse, dispneia e infiltrados pulmonares bilaterais, nem sempre detectáveis aos raios X. (GRASSELLI et al., 2020) Os principais achados clínicos em casos hospitalizados, relatados pelo Centro Chinês para Controle e Prevenção de Doenças, incluindo aproximadamente 44.500 casos confirmados, foram dispneia e pneumonia leve em 81% dos casos; dos quais 14% eram pacientes graves com hipóxia ou >50% de comprometimento pulmonar em 24-48 horas. Insuficiência respiratória em pacientes críticos, choque ou falência múltipla de órgãos ocorreu em 5% dos casos. (WU; MCGOOGAN, 2020) A Tomografia Computorizada (TC) de tórax é uma ferramenta útil para o diagnóstico precoce da pneumonia COVID-19, com alta sensibilidade, mas baixa especificidade (WANG, Y., et al., 2020b), pois evidencia consolidações lobulares múltiplas bilaterais, principalmente dos lobos inferiores, áreas subsegmentares de consolidação ou opacidade em vidro fosco bilateral, frequentemente em localização subpleural. (AI et al., 2020) É importante ressaltar que uma proporção de pacientes com COVID-19 pode apresentar um nível extremamente baixo de saturação de oxigênio no sangue sem manifestar qualquer sintoma de dificuldade respiratória, situação que foi denominada “hipóxia silenciosa” (WILKERSON et al., 2020) ou “hipoxemia feliz”. (COUZIN-FRANKEL, 2020)

Na China, a Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) variou de 41% a 61% dos pacientes internados em UTI; idosos com diabetes ou hipertensão tiveram maior risco de apresentar essa síndrome. (WANG, D. et al., 2020; WU, F. et al., 2020) Na Lombardia, Itália,

1.287 (99%) de 1.300 pacientes internados na UTI precisaram de suporte respiratório e 1.150 (88%) receberam ventilação mecânica. A taxa de mortalidade nessa série foi de 26%. (GRASSELLI et al., 2020)

Outras manifestações críticas da COVID-19 incluem lesão cardíaca aguda, arritmias e choque, descritos em até um terço dos pacientes, especialmente naqueles que requerem cuidados intensivos. (BEIGEL et al., 2020; DUAN et al., 2020; SHEN et al., 2020)

As complicações, incluindo SRAG, lesão renal aguda, distúrbios eletrolíticos, hipoproteinemia e distúrbios da coagulação foram mais comuns em pacientes com lesão cardíaca aguda, comparados com aqueles sem essa condição. A lesão cardíaca aguda foi associada a um maior risco de mortalidade intra-hospitalar. (SHI et al., 2020) As manifestações neurológicas graves, mais frequentes nos pacientes hospitalizados, são representadas por convulsões, acidentes vasculares cerebrais, ataxia e comprometimento do nível de consciência e lesões de músculos esqueléticos. (MAO et al., 2020) As principais manifestações das formas clínicas de COVID-19 estão sintetizadas no Quadro 1.

Quadro 1 *– Espectro das manifestações clínicas da COVID-19*

COVID-19 Leve	COVID-19 Moderada	COVID-19 Grave
Febre	Febre	Insuficiência respiratória
Cefaléia	Anosmia	Choque
Tosse	Alterações gastrointestinais	Falha múltipla de órgãos
Falta de ar	Tosse	Lesão cardíaca aguda
Anosmia	Dispnéia	Arritmias
Alterações gastrointestinais	Pneumonia	Lesão renal aguda
Mialgia		Alterações eletrolíticas
Fadiga		Hipoproteinemia
		Alteração da coagulação
		Manifestações neurológicas

Fonte: elaborado pelos autores.

Indivíduos de qualquer idade e sexo podem se infectar. No entanto, homens e pessoas com condições clínicas preexistentes correm um maior risco de doença grave. (ZHOU et al., 2020) As comorbidades que mais se relacionam a piores desfechos são: hipertensão, diabetes *mellitus* e obesidade. (CHEN et al., 2020) Em um estudo francês, 85,7% dos pacientes com índice de massa corporal > 35 kg/m² em UTI necessitaram de ventilação mecânica. (SIMONNET et al., 2020)

No tocante à mortalidade geral associada à COVID-19, recente revisão que incluiu 25 estudos, estimou em 0,68% (IC 95% 0,53%-0,82%) a Taxa de Letalidade (TL) global média da doença, desde o início da pandemia até julho de 2020. (MEYEROWITZ-KATZ; MERONE, 2020) Contudo, esse indicador apresenta importantes variações entre países e no tempo. Por exemplo, em março foi 0,2% na Alemanha e 7,7% na Itália (LAZZERINI; PUTOTO, 2020), e, no mundo, era 3,6% no meio daquele mês, estabilizando-se em valores próximos a 7% nos dois meses subsequentes, e 2,6% no início de novembro. (MORTALITY..., 2020) A letalidade por COVID-19 varia muito com a idade dos pacientes. Por exemplo, na China e na Itália, observou-se que no início da pandemia a letalidade era, respectivamente, de 0,2% e 0,3% em indivíduos na faixa de 30 e 39 anos; de 3,6% e 3,5% entre 60 e 69 anos; alcançando dramaticamente 14,8% e 20,2% nos idosos com 80 anos ou mais. (ONDER; REZZA; BRUSAFERRO, 2020)

Importante observar que as hospitalizações por COVID-19 são mais longas do que com SARS e MERS e o elevado número de pessoas acometidas com essa doença, em curto período de tempo, geraram um rápido esgotamento dos serviços de saúde, de média e alta complexidade, em vários países atingidos por esta pandemia.

Patogênese e resposta imune ao SARS-CoV-2

A COVID-19 é considerada atualmente uma doença multissistêmica. A infecção tem início no trato respiratório e, posteriormente, o vírus se dissemina afetando vários sistemas. Os principais alvos desse agente são as células endoteliais presentes em vários tecidos, como vasos, pulmões, coração, trato gastrointestinal, rins, nervos e cérebro. (VARGA et al., 2020; YANG et al., 2020) O mecanismo patogênico da doença está associado ao desenvolvimento de uma resposta hiperinflamatória, de um dano (micro) vascular com coagulopatia seguida de complicações tromboembólicas. O estado hiperinflamatório associado à baixa perfusão tecidual resulta na disfunção de múltiplos órgãos, choque e eventualmente óbito. (VERDECCHIA et al., 2020)

Desde os primeiros casos relatados, alguns autores chamavam a atenção para o fato de que pacientes com COVID-19 grave apresentavam características da síndrome de ativação macrofágica ou hiperinflamação sistêmica. (MEHTA et al., 2020; ROBERTS et al., 2020) Essa síndrome pode ser desencadeada por agentes infecciosos, incluindo vírus, e é caracterizada pela liberação excessiva de Interleucina (IL) -1β, IL-6, IL-18, Ferritina, Interferon-Gama (IFNγ) e CD163 solúvel, resultando em falência de múltiplos órgãos e alta letalidade. Observou-se que nas formas graves de COVID-19 encontravam-se altos níveis de IL-2, IL-7, IL-17, fator estimulador de colônia de granulócitos, proteína 10 induzida por IFNγ, proteína quimiotática de monócitos 1, proteína inflamatória de macrófagos-1α e Fator de Necrose Tumoral (TNF) no sangue. (HUANG et al., 2020) A IL-6 é um dos marcadores de gravidade na COVID-19, com nível plasmático quase 10 vezes maior em pacientes graves, em comparação com aqueles com formas leves ou moderadas. O estado hiperinflamatório está associado à SRAG, à falência de múltiplos órgãos, especialmente dos sistemas

cardíaco, hepático e renal, condições estas que, em geral, levam os pacientes à óbito. (ROWLEY, 2020)

A linfopenia é um achado comum em pacientes com COVID-19 grave, com redução da proporção das subpopulações de linfócitos T CD4 + e CD8 +. (RUAN et al., 2020; WAN, S. et al., 2020) Esses linfócitos encontram-se hiperativados, apresentando elevada expressão de moléculas de ativação como HLA-DR e CD38, grânulos citotóxicos (perforina e granzima). (CHAN et al., 2020) Em conjunto, esses dados sugerem que, apesar da linfopenia, os linfócitos estão hiperativados e podem contribuir para o dano inflamatório, gravidade e mortalidade por COVID-19.

A inflamação induz lesão endotelial e favorece o desenvolvimento de eventos tromboembólicos (LEVI et al., 2020; WHYTE et al., 2020), e cerca de 35 a 45% dos pacientes com COVID-19 em UTI apresentam essas graves manifestações. (KLOK et al., 2020) Tromboembolismo Pulmonar (TEP) e Trombose Venosa Profunda (TVP) são os achados mais frequentes. O estado hiperinflamatório resulta em produção elevada de trombina e alteração da fibrinólise (LEVI et al., 2020; WHYTE et al., 2020), aumento da concentração de dímero D, prolongamento do Tempo de Protrombina (TP) e do tempo de Tromboplastina Parcial Ativada (TTPa), além de trombocitopenia. (GUAN et al., 2020) Outro achado frequente é o aumento dos níveis de fibrinogênio (TANG et al., 2020), o que diferencia essa coagulopatia de uma coagulação intravascular disseminada clássica.

Os níveis elevados da desidrogenase láctica e de dímero D pode sugerir uma microangiopatia trombótica. No entanto, na COVID-19, o prolongamento do TP e do TTPa está presente, enquanto a hemólise ou os esquistócitos estão ausentes. Além disso, a trombocitopenia observada é menos grave do que na microangiopatia trombótica clássica. (LEVI et al., 2020) Eventos tromboembólicos arteriais, como infarto agudo do miocárdio e acidente vascular

cerebral, também são descritos. (LODIGIANI et al., 2020; ZHANG, C. et al., 2020) Um estado de hipercoagulabilidade, a disfunção endotelial – lesão endotelial inflamatória, aumento dos fatores VIII e de von Willebrand – e a formação transitória de anticorpos antifosfolípides são os prováveis mecanismos. (LODIGIANI et al., 2020; ZHANG, C. et al., 2020)

As necropsias revelam a presença de oclusão e microtrombos em pequenos vasos pulmonares, com presença de megacariócitos, plaquetas e deposição de fibrina, o que denota ativação da coagulação. (DOLHNIKOFF et al., 2020; MENTER et al., 2020) Um estudo, que realizou TC pós-morte e avaliação histopatológica, revelou a presença de embolia pulmonar maciça e trombose nas veias profundas dos membros inferiores. (WICHMANN et al., 2020)

Adicionalmente, uma carga viral elevada está associada à maior gravidade da COVID-19 mostrando que esta resposta imune exacerbada é ineficaz no controle da infecção. (ZHENG, 2020) Pacientes com formas graves – dificuldade respiratória, hipoxemia grave ou outras complicações graves da doença – apresentam carga viral até 60 vezes maior do que aqueles com formas moderadas. A carga viral diminui rapidamente nas formas leves de COVID-19 com negativação em 90% dos pacientes, 10 dias após o início dos sintomas. Em contraste, nas formas graves, o vírus pode permanecer detectável por longos períodos. (LIU et al., 2020) A presença de SARS-CoV-2 em amostras de sangue (RNAemia) também parece fortemente correlacionada à gravidade da doença. (KARAKIKE; GIAMARELLOS-BOURBOULIS, 2019)

No que se refere à resposta imune ao SARS-CoV-2, observa-se que anticorpos específicos aparecem 10 a 14 dias após o início da infecção. (OKBA et al., 2020) Além disso, anticorpos neutralizantes capazes de bloquear a ligação do vírus ao receptor celular – Enzima Conversora da Angiotensina 2 (ACE2) – podem ser detectados em pacientes convalescentes. (WU et al., 2020b) No

entanto, os títulos de anticorpos totais e neutralizantes diminuem após três meses da infecção e em 40% dos assintomáticos desaparecem após esse período. (GRIFONI et al., 2020) Isso foi previamente demostrado em infecções causadas por outro coronavírus, o SARS-CoV, nas quais, após dois anos, 89% dos indivíduos tinham títulos de anticorpos detectáveis (LIN, Q. et al., 2020), e apenas 10% após seis anos. (TANG et al., 2011) Interessantemente, a resposta específica T de memória permaneceu detectável em 60,9% dos indivíduos após seis anos. (TANG et al., 2011) Em relação ao SARS-CoV-2, 70% e 100% dos pacientes convalescentes apresentaram resposta TCD8+ e TCD4+ específica, respectivamente. Essa resposta foi caracterizada pela codominância contra proteínas virais M, S e N. (GRIFONI et al., 2020) A importância da resposta de memória B e T na proteção da infecção por SARS-CoV-2 ainda está por ser estabelecida. Tem sido relatado casos esporádicos de reinfecção pelo SARS-CoV-2. (TILLETT et al., 2020; TO et al., 2020; VAN ELSLANDE et al., 2020)

Diagnóstico laboratorial de infecção por SARS-CoV-2

O padrão ouro para diagnóstico da infecção por SARS-CoV-2 é a detecção de ácido nucléico viral por meio do Teste de Reação em Cadeia da Polimerase de Transcrição Reversa (RT-PCR). Pode ser realizada em secreções da oro-nasofaringe, escarro, lavado broncoalveolar, sangue ou outras amostras do corpo. A sensibilidade do teste RT-PCR depende do local de coleta da amostra, sendo o lavado broncoalveolar a que apresenta maior positividade (93%), seguida de escarro (72%), swabs nasal (63%) e faríngeo (32%). O tempo incorreto da coleta ou erros técnicos são as principais causas de resultados falso-negativos. (WANG, W. et al., 2020)

O SARS-CoV-2 pode ser detectado por até cinco a seis dias a partir do início dos sintomas e pode persistir por dez dias ou mais em pacientes com formas graves. (LIU et al., 2020) O teste de RT-PCR permanece positivo no escarro por mais tempo do que nas amostras de nasofaringe. (SETHURAMAN et al., 2020) A persistência do vírus nas fezes pode ser significativamente maior do que em amostras respiratórias e séricas. (ZHENG et al., 2020) No entanto, a detecção de RNA viral não indica necessariamente a presença de vírus viáveis. (WOLFEL, 2020)

Os testes de detecção de anticorpos – imunoensaios – podem informar sobre a exposição anterior ao vírus – presença de IgG –, mas sua utilidade para identificar uma infecção aguda é limitada, pois os anticorpos específicos são detectáveis em média cinco a dez dias após o início dos sintomas.

Tratamento de suporte

Até o presente momento nenhum tratamento específico está se mostrando efetivo para COVID-19. Contudo, tratamento de suporte, baseado nas experiências acumuladas para manejo de outras doenças respiratórias, principalmente da Síndrome da Angústia Respiratória Aguda (SARA) assim como das manifestações sistêmicas da COVID-19, vêm sendo adaptadas e utilizadas nos casos moderados e graves dessa doença. Essas práticas, aplicadas amplamente, não são tão controversas como as drogas que vêm sendo apontadas, sem ter comprovação científica, como terapêutica específica das infecções produzidas pelo SARS-CoV-2. A experiência tem mostrado que o uso de oxigênio deve ser mais precoce do que imaginávamos no início da pandemia e as formas de oferta de oxigênio também se modificaram rapidamente com a evolução do conhecimento sobre COVID-19. Por sua vez, a intubação orotraqueal,

que era indicada precocemente, passou a ser postergada, sendo priorizadas outras formas de suporte de oxigênio. O que motivou essas modificações foi o reconhecimento do quadro denominado "hipoxemia feliz", fenômeno no qual se constata que os pacientes com COVID-19 suportam melhor a queda de Saturação Arterial de Oxigênio (SaO2) do que pacientes com outras patologias respiratórias graves. Observou-se que, ao contrário do CO_2 dissolvido, a redução do nível de oxigênio não representa, para os pacientes acometidos por COVID-19, estímulo significativo para o aparecimento de desconforto respiratório, exceto quando em valor muito reduzido. (DHONT et al., 2020) Essa desconexão, entre a hipoxemia e o desconforto respiratório, talvez explique a frequência reduzida de dispneia em pacientes com COVID-19 em comparação com a prevalência de necessidade de suporte de oxigênio. Dessa forma, a presença dessa desconexão obriga a monitorização rigorosa das variáveis que indicam piora clínica que podem surgir subitamente. A presença de taquipneia e dispneia devem ser sempre interpretadas como sinais de insuficiência respiratória em evolução. (TOBIN; LAGHI; JUBRAN, 2020)

Oxigenioterapia: via cateter nasal e máscaras

A oxigenioterapia deve ser indicada e rapidamente utilizada em pacientes com nível de saturação arterial de oxigênio menor que 90%.

A orientação prática é de se utilizar Fração Inspirada de Oxigênio (FIO2) suficiente para alcançar SaO2 entre 92% e 95%, fornecida por meio de cânula nasal, máscara não reinalante, máscara de Venturi, ou mesmo, cateter nasal de alto fluxo. O cateter nasal de baixo fluxo não deve ser utilizado em fluxos maiores que cinco litros por minuto. Se necessárias maiores FIO2, devemos

empregar máscara não reinalante, a qual fornece FIO2 próxima de 90%. A Hiperóxia também deve ser evitada, pois a saturação-alvo não deve ser maior que 96%. A ausência de melhora dos níveis de oxigenação após suplementação de oxigênio pode indicar gravidade e o uso de outras estratégias devem ser avaliadas.

Catéter Nasal de Alto Fluxo

Para pacientes que apresentarem dispneia e manutenção de saturação arterial de oxigênio menor que 93%, mesmo utilizando oxigênio via cateter com fluxo de cinco litros por minuto, indica-se o uso de Catéter Nasal de Alto Fluxo (CNAF), dispositivo que oferta oxigênio aquecido, umidificado, com fluxo entre 30 e 60 litros por minuto através de uma cânula modificada. A umidificação e aquecimento melhora a tolerabilidade. O uso de CNAF parece reduzir a necessidade de Intubação Oro Traqueal (IOT) em casos de insuficiência respiratória hipoxêmica, quando comparada à oxigenoterapia convencional, apresentando resultados superiores à Ventilação Não-Invasiva (VNI). (TOBIN; LAGHI; JUBRAN, 2020) Assim como a VNI, a CNAF deve ser utilizada em quarto com pressão negativa, em serviços que disponham desse dispositivo, com equipe treinada e disponibilidade de equipamentos de proteção. Dados mais recentes indicam que o risco de aerossolização é menor do que imaginado no início da pandemia. (FERIOLI et al., 2020) O fluxo deve ser iniciado em 30 a 40 litros com FIO2 de 60%, estabelecendo como metas manter frequência respiratória menor que 25 Incursões Respiratórias Por Minuto (IRPM) e SaO2 entre 93% e 96%.

Segundo as diretrizes da Associação de Medicina Intensiva Brasileira (AMIB), o paciente deve ser rigorosamente monitorizado e avaliada a resposta clínica após uma hora. Em caso de resposta positiva, a FIO2 deve ser titulada para o menor nível possível

de modo a manter o alvo de oxigenação e o fluxo deve ser mantido por pelo menos 24 horas e, posteriormente, titulado desde que a frequência respiratória se mantenha adequada, ou seja, menor que 25 IRPM. Havendo qualquer sinal de falha ou ausência de resposta ao uso do CNAF, a intubação não deve ser postergada. Se a oxigenação se mantiver adequada, o CNAF pode ser descontinuado quando o fluxo for menor que 15 litros por minuto. (FERIOLI et al., 2020)

Suporte Ventilatório Não Invasivo

Para pacientes com dispneia e que esteja mantendo saturação arterial de oxigênio menor que 93%, mesmo estejam utilizando oxigênio via cateter com fluxo de 5 litros por minuto, indica-se o Suporte Ventilatório Não Invasivo (SVNI).

A orientação prática é que este procedimento só pode ser realizado em unidades que disponham de equipe treinada para monitorização rigorosa do paciente, com adequada proteção. Assim como o CNAF, a recomendação da AMIB é utilizar SVNI em quartos equipados com pressão negativa, embora também existam achados que sugerem que a aerossolização durante uso do SVNI seja menor que inicialmente descrita. (TOBIN; LAGHI; JUBRAN, 2020) Importante destacar que a equipe tem que estar devidamente paramentada com máscara N95. Utiliza-se ventiladores convencionais, equipados com *software* para SVNI, filtro HEPA no ramo expiratório e máscara bem ajustada à face do paciente. Segundo as diretrizes da AMIB, recomenda-se níveis pressóricos de Pressão Positiva Expiratória no final da Expiração (EPAP) em torno de 10 cmH2O, com Delta pressórico máximo de 10 cm H20 ajustada para atingir as metas de frequência menor que 28 IRPM e saturação entre 92-95%. (TOBIN; LAGHI; JUBRAN,

2020) A resposta clínica necessita ser avaliada após entre 30 e 60 minutos e, caso haja melhora, mantém-se SVNI. Caso contrário, é imprescindível a imediata intubação sem qualquer postergação. Destaca-se que todos os critérios de contraindicações, relativas e absolutas, devem ser observados antes do uso de SVNI.

Terapia anticoagulante

Conforme referido, a COVID-19 está associada a um estado pró-trombótico, razão pela qual a profilaxia de eventos tromboembólicos assume máxima importância, sobretudo nos pacientes que apresentam a forma grave da doença. (BARNES et al., 2020) Apesar da coagulopatia apresentada pelos pacientes, manifestações hemorrágicas são incomuns. (THACHIL et al., 2020) Desse modo, diversos autores propuseram instituir profilaxia antitrombótica nas diferentes situações clínicas, a menos que haja contra indicação para tal. (BARNES et al., 2020; CONNORS; LEVY, 2020; THACHIL et al., 2020)

Nos pacientes ambulatoriais com COVID-19, essa profilaxia não é rotineiramente indicada a todos. Entretanto, recomenda-se considerar dose padrão de profilaxia em pacientes portadores de obesidade mórbida e/ou história prévia de Tromboembolismo Venoso (TEV), mesmo que não necessitem de internamento. Considerar também a profilaxia, com base na avaliação individualizada, em pacientes infectados pelo SARS-CoV-2 e imobilizados, especialmente quando outros fatores de risco para TEV estiverem presentes. (CONNORS; LEVY, 2020)

Todos os pacientes com COVID-19 internados – em enfermaria ou UTI – necessitam ter uma avaliação de base da coagulação, antes de iniciar a terapia anticoagulante, dosando parâmetros como TP, TTPa, fibrinogênio, contagem de plaquetas

e D-dímero. Dosagens seriadas desses mesmos exames são imperativas para acompanhamento dos efeitos da referida terapia. (BARNES et al., 2020; BIKDELI et al., 2020; CONNORS; LEVY, 2020; THACHIL et al., 2020)

Para casos internados em enfermaria, recomenda-se instituir profilaxia de TEV com dose padrão. Em pacientes de UTI, a profilaxia antitrombótica com dose ampliada tem sido utilizada, embora não haja muitos dados que embasem essa ampliação, exceto pequenos estudos conduzidos em pacientes obesos. Devido ao alto risco de TEV em pacientes internados em UTI, sobretudo aqueles com SRAG, muitos centros têm usado uma dose de heparina 1,5 vezes maior que a dose profilática padrão. (CONNORS; LEVY, 2020) Nas situações em que há confirmação diagnóstica de eventos venosos tromboembólicos, a terapia com dose plena padrão deve ser instituída, exceto se houver contraindicação para a mesma. (BARNES et al., 2020; BIKDELI et al., 2020; CONNORS; LEVY, 2020; THACHIL et al., 2020) Indivíduos com embolia pulmonar presumida – que apresentam achados de piora do quadro respiratório e/ou evidência de hipertensão pulmonar no ecocardiograma – e impossibilidade de se obter confirmação por exames de imagem, também devem receber anticoagulação em dose plena. (CONNORS; LEVY, 2020)

Destaca-se que os pacientes com COVID-19 e com outras indicações para anticoagulação plena, tais como diagnóstico recente de tromboembolismo venoso, fibrilação atrial e prótese valvar, necessitam continuar a terapia na dose plena ou manter a dose que já estavam usando antes dessa infecção. (CONNORS; LEVY, 2020)

Para os internados, a terapia com heparina não fracionada ou de baixo peso molecular tem sido preferida em relação aos anticoagulantes orais, tanto pela meia vida mais curta daquela droga, quanto pela possibilidade de administração parenteral. (BARNES et al., 2020; CONNORS; LEVY, 2020; THACHIL et al., 2020)

Síntese dos principais estudos para tratamento específico

Até o momento, mais de 200 possíveis terapias ou suas combinações vêm sendo testadas em vários países do mundo, correspondendo a mais de 1.700 ensaios clínicos. Apesar de alguns achados promissores, os resultados ainda não são definitivos, alguns deles são conflitantes e outros têm apresentado problemas metodológicos. (PAHO, 2020)

O antiviral Remdesivir (GS-5734) tem mostrado atividade *in vitro* e *in vivo* contra o vírus Ebola, o SARS-CoV, o MERS-CoV. (KUPFERSCHMIDT, 2020) Um Ensaio Clínico Randomizado (ECR) com pacientes de COVID-19 não mostrou nenhum benefício clínico ao comparar o tratamento com Remdesivir (N = 158) com o placebo (N = 78) e foi interrompido devido a efeitos adversos. (WANG, Y. et al., 2020a) Resultados preliminares do ECR ACTT-1, com pacientes adultos hospitalizados apresentando envolvimento do trato respiratório inferior, mostraram uma redução significativa do tempo médio de recuperação clínica nos 538 pacientes tratados com Remdesivir em comparação aos 521 tratados com placebo, com efeito mais evidente nas formas leves e moderadas. Porém, nenhuma diferença foi observada quanto à mortalidade até o 14º e o 28º dia. (BEIGEL et al., 2020) Esses achados foram confirmados no relatório final do estudo. (BEIGEL et al., 2020) Outro ECR também para pacientes hospitalizados comparou a administração de Remdesivir durante 10 (N=193) ou 5 dias (N=191) com o tratamento padrão (N=200), e relatou uma significativa melhora das condições clínicas ao 11° dia nos pacientes com cinco dias de uso de Remdesivir, mas não naqueles com dez dias, comparado com o tratamento padrão. (SPINNER et al., 2020) Uma revisão sistemática viva com meta-análise em rede por inferência bayesiana e avaliação do grau de certeza dos achados mediante a metodologia

GRADE (PUHAN et al., 2014) incluiu 23 ECRs, e estimou em 2,6 dias a redução do tempo médio de resolução dos sintomas, comparando o Remdesivir com o tratamento padrão (grau moderado de certeza), sem, entretanto, encontrar evidências convincentes de diferenças quanto a mortalidade, uso e duração da ventilação mecânica, tempo de *clearance* viral, duração da hospitalização e ocorrência de eventos adversos. (ROBERTS et al., 2020) O Remdesivir representa um dos braços do ECR multicêntrico Solidarity, em pacientes com COVID-19 hospitalizados, promovido e coordenado pela OMS. (WHO, 2020c) O relatório de meio termo desse importante estudo, publicado em *preprint* em 15 de outubro de 2020, comparou os desfechos nos pacientes tratados com Remdesivir (N=2.473) com os controles (N=2.708), concluindo que essa substância não apresenta qualquer efeito sobre a redução da mortalidade, o momento do início da ventilação ou a duração da hospitalização. (WHO SOLIDARITY TRIAL CONSORTIUM et al., 2020)

Alguns recentes ECRs (APROCCHSS, ADRENAL e DEXA-ARDS) tinham mostrados efeitos positivos dos corticosteroides nos casos de SRAG e choque séptico, mas permanecia o risco concreto de importantes eventos adversos relacionados a essas substâncias. (PRESCOTT; RICE, 2020) Com a expansão pandêmica da COVID-19, foram iniciados vários ECRs de boa qualidade para avaliar os efeitos dos corticosteroides nos casos de COVID-19 grave. Considerando a urgência da situação, o grupo Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) da OMS organizou uma meta-análise prospectiva desses ECRs (PROSPERO CRD42020197242), com compartilhamento dos dados, antes dos resultados de cada estudo serem publicados. (PRESCOTT; RICE, 2020) No ECR REMAP-CAP, os pacientes que receberam uma dosagem fixa de hidrocortisona (N=137) ou a mesma dosagem apenas quando acometidos por choque (N=147) apresentaram probabilidades superiores, porém abaixo da probabilidade de sucesso no modelo bayesiano

aplicado, de permanecer com vida e sem suporte respiratório ou cardiovascular em um período de 21 dias, comparados com os pacientes sem cortisona (N=101). (THE WRITING COMMITTEE FOR THE REMAP-CAP INVESTIGATORS et al., 2020)

No ECR CoDEX, que incluía casos de COVID-19 com SRAG moderada ou grave admitidos em 41 UTIs brasileiras, os pacientes que, além do tratamento padrão, receberam dexametasona (N=151), permaneceram com vida e livres de ventilação mecânica por um número de dias significativamente superior (6,6 dias) comparados com os pacientes (N=148) que receberam o tratamento padrão sem cortisona (4,0 dias). (TOMAZINI et al., 2020). A análise de meio-termo do ECR CAPE COVID, envolvendo 76 pacientes que receberam hidrocortisona com o tratamento padrão e 73 pacientes que receberam placebo e tratamento padrão, não mostrou diferença significativa entre os dois grupos, quanto a mortalidade ou necessidade de continuação dos tratamentos de suporte respiratório. (DEQUIN et al., 2020) Os tratamentos com corticosteroides de todos esses estudos foram suspensos, após a publicação dos resultados preliminares do ECR RECOVERY, que mostraram que os pacientes tratados com dexametasona (6 mg 1 vez/dia), além do tratamento padrão (N=2.104), tiveram mortalidade aos 28 dias inferior comparados aos pacientes com apenas o tratamento padrão (N=4.321) (22,9% *versus* 25,7%), e que o efeito manifestou-se nos pacientes em Ventilação Mecânica Invasiva (VMI) ou com oxigênio sem VMI, mas não naqueles sem suporte respiratório. (THE RECOVERY COLLABORATIVE GROUP, 2020) Na revisão sistemática viva de Siemieniuk e demais autores (2020), os corticosteroides representam até o momento a única abordagem terapêutica com evidências de redução da mortalidade – Diferença de Risco (DR) de -37/1000 pacientes, com grau moderado de certeza – e do emprego da ventilação mecânica (DR de -31/1000 pacientes, com grau moderado de certeza). (SIEMIENIUK et al., 2020) A

meta-análise prospetiva, organizada pelo Grupo de Trabalho REACT da OMS, sobre a mortalidade entre pacientes graves de COVID-19 tratados com corticosteroides, chegou também a conclusões encorajantes, estimando que, nos 1.703 pacientes dos 7 ECRs considerados, o risco de óbito era marcadamente mais baixo nos pacientes tratados com corticosteroides. (OR 0,66; IC 95% 0,53-0,82) Os resultados foram semelhantes com o emprego de dexametasona ou hidrocortisona. (THE WHO RAPID EVIDENCE APPRAISAL FOR COVID-19 THERAPIES (REACT) WORKING GROUP et al., 2020)

Nos últimos anos, Plasma de Convalescentes (PC) ou globulina hiperimune têm sido usados com algum benefício para tratar pacientes afetados por infecções virais respiratórias agudas graves, tais como SARS-CoV, H5N1, H1N1 (MAIR-JENKINS et al., 2015) ou MERS-CoV. (ARABI et al., 2015) No início do surto de COVID-19, PC foi administrado na China como último recurso, a pacientes em condições críticas, e foram avaliadas quatro pequenas séries de casos. Em uma delas que envolveu dez pacientes, esse tratamento melhorou a oxigenação e reduziu a inflamação e a carga viral em todos. (DUAN et al., 2020) Em outro estudo com cinco pacientes, verificou-se a resolução da SRAG em quatro, e foi possível efetuar o desmame da ventilação mecânica em três. (SHEN et al., 2020). Por sua vez, Bi Zhang e demais autores (2020) trataram quatro indivíduos relatando recuperação clínica de todos, e cinco de seis pacientes apresentaram resolução das imagens de TC de tórax, segundo Ye e demais autores (2020).

Análise de meio-termo de segurança da administração do PC, nos primeiros 5 mil dos mais de 14 mil pacientes hospitalizados com COVID-19 grave incluídos no programa nacional do FDA (EEUU) que coletou e distribuiu PC, mostrou baixa frequência de eventos adversos nas primeiras 4 horas após a administração (N=36) e mortalidade aos sete dias de 14,9%, considerada não alarmante tendo em vista as condições de gravidade dos pacientes.

(JOYNER et al., 2020) Uma recente revisão sistemática e meta-análise concluiu que o emprego do PC, comparado aos tratamentos sem PC, reduziu a mortalidade (OR 0,44, IC 95% 0,25-0,77), aumentou o *clearance* viral (OR 11,29, IC 95% 4,9-25,9) e associou-se à melhora clínica (OR 2,06, IC 95% 0,8-4,9). Entretanto, a qualidade da evidência, de acordo com a metodologia GRADE empregada (PUHAN et al., 2014) foi baixa para a redução da mortalidade e o aumento da *clearance* viral, e muito baixa para a melhora clínica. (SARKAR; SONI; KHANNA, 2020)

Há interesse crescente no tratamento da doença em diferentes fases ou na profilaxia pré ou pós-exposição, por meio de anticorpos monoclonais isolados ou em combinação, contra as duas subunidades S1 e S2 da proteína S envolvida na entrada do SARS-CoV-2 na célula hospedeira. (MAROVICH; MASCOLA; COHEN, 2020) Vários estudos *in vitro* e *in vivo* de boa qualidade identificaram numerosos anticorpos monoclonais neutralizantes. (CAO, Y. et al., 2020; ROGERS et al., 2020; WAN, J. et al., 2020a; WANG, C. et al., 2020)

Estão sendo conduzidos nos EUA dois ECRs – ClinicalTrials.gov NCT04425629 e ClinicalTrials.gov NCT04426695 – para estudar, em cerca de 2 mil pacientes em cada um deles, respectivamente não hospitalizados e hospitalizados, os efeitos de um coquetel de dois anticorpos, REGN10933 e REGN10987, os quais ligam-se simultaneamente ao domínio de ligação da proteína S. (HANSEN et al., 2020) Dois outros ECRs, ACTIV-2 – ClinicalTrials.gov NCT04518410, último acesso em 15 de outubro de 2020 – e ACTIV-3 – ClinicalTrials.gov NCT04501978 – estão sendo conduzidos pelo National Institutes of Health (NIH), para testar os efeitos do anticorpo monoclonal bamlanivimab (LY-CoV555), também em pacientes não hospitalizados e hospitalizados.

Os Antimaláricos Cloroquina (CHQ) e Hidroxicloroquina (HCQ) foram propostos como um possível tratamento da COVID-19,

com base no efeito antiviral *in vitro* da CHQ. (KEYAERTS et al., 2004; WANG. M. et al., 2020) Vários artigos foram inicialmente publicados, alguns deles relatando efeitos positivos dessas substâncias em pacientes com essa doença (GELERIS et al., 2020; MITJÀ et al., 2020; ROSENBERG et al., 2020; SKIPPER et al., 2020), e outros, pelo contrário, a falta de efeitos significativos. (CAVALCANTI et al., 2020) No relatório preliminar do ECR RECOVERY, os pacientes tratados com HCQ (N=1.561) não apresentaram diferença de mortalidade comparados com os pacientes em tratamento padrão (N=3.155), e apresentaram maior duração da hospitalização e maior risco de progressão para VMI. (HORBY et al., 2020a) Recente revisão sistemática viva qualitativa abrangendo 23 estudos concluiu que as evidências sobre benefícios e riscos no emprego de HCQ e CHQ para tratar casos de COVID-19 eram insuficientes e muitas vezes conflitantes. (HERNANDEZ et al., 2020a) As duas subsequentes atualizações dessa revisão, que acrescentaram mais 14 estudos, não modificaram as conclusões anteriores. (HERNANDEZ et al., 2020b) Na revisão sistemática viva de Siemeniuk RAC e cols, o emprego de HCQ, comparado ao tratamento padrão, associou-se a uma diminuição de 4,5 dias do tempo médio de resolução dos sintomas (baixo grau de certeza), a um aumentado de risco de eventos adverso (baixo grau de certeza), e a nenhuma diferença quanto a mortalidade e *clearance* viral. (SIEMIENIUK et al., 2020) A administração preventiva de HCQ também não mostrou qualquer efeito para prevenir o adoecimento pós-exposição (BOULWARE et al., 2020) ou determinar diferença significativa na positivação do RT-PCR. (ABELLA et al., 2020) Por sua vez, a OMS anunciou em julho de 2020 a suspensão definitiva do braço da HCQ do ECR SOLIDARITY, tendo já suspendido desde maio o braço da CHQ.

Lopinavir/Ritonavir (LPV/r), combinação de dois agentes antirretrovirais usada no tratamento do HIV e que apresentava atividade inibitória *in vitro* contra o SARS-CoV, entrou no início

da pandemia em vários protocolos de tratamento compassivo. A seguir, um ECR em pacientes hospitalizados não mostrou benefícios na mortalidade ou no tempo de melhora clínica nos casos tratados com LPV/r comparados com os controles. (CAO, B. et al., 2020a) A revisão sistemática viva de Siemeniuk RAC e cols não encontrou diferenças entre esta combinação e o tratamento padrão no que se refere à mortalidade, *clearance* viral e duração da hospitalização. (SIEMIENIUK et al., 2020) Além disso, os resultados do ECR RECOVERY também revelaram não haver diferenças significativas quanto a mortalidade ou melhora clínica entre os 1.616 pacientes tratados com LPV/r e os 3.424 em tratamento padrão (HORBY et al., 2020b), razão pela qual a OMS anunciou, em julho de 2020, a suspensão definitiva do braço do LPV/r do ECR SOLIDARITY. (WHO, 2020c)

Considerações finais

Reconhecida como o maior problema de saúde pública do século XXI, a pandemia de COVID-19 proporcionou rapidamente a união de esforços da comunidade científica mundial voltados para o entendimento de vários aspectos desta nova doença, com imediata publicização dos achados que iam sendo produzidos. Neste capítulo, buscamos apresentar conhecimentos relativamente consolidados.

Há um consenso de que as infecções pelo SARS-CoV-2 frequentemente são assintomáticas e apenas uma pequena proporção produz uma doença multissistêmica que afeta os pulmões, o coração, os rins, o cérebro e outros órgãos, que ocasionalmente evolui com coagulopatia com forte resposta do sistema imunológico, caracterizada por uma tempestade de citocinas. Contudo, o número de casos é muito elevado devido à elevada transmissibilidade desse vírus e inexistência de imunidade prévia, por se tratar de um novo

agente. A idade avançada ou a presença de comorbidades como diabetes, doenças cardíacas e obesidade são os fatores mais frequentemente associados a manifestações graves da doença e óbito. No entanto, lacunas importantes no conhecimento ainda precisam ser preenchidas, principalmente no que se refere à imunidade protetora, mediada por células ou humoral, especialmente no que se refere ao tempo de persistência dos anticorpos neutralizantes e ao nível de proteção oferecido.

Um dos problemas apontados é relacionado às dificuldades de diagnóstico específico devido a possíveis resultados falsos negativos do exame RT-PCR, considerado padrão ouro, enquanto os imunoensaios só detectam infecções agudas (IgM) entre o quinto e o décimo dia da doença. Por sua vez, o valor prático de IgG como marcadores de imunidade individual ou de rebanho ainda não está determinado.

Identificar um tratamento específico para o SARS-CoV-2 tornou-se, desde o início, uma questão central e vários ensaios de possíveis drogas foram realizados, mas não resultaram até agora em opções terapêuticas claramente seguras e eficazes. Nessas circunstâncias, oferecer tratamento de suporte para casos moderados e graves de boa qualidade é de fundamental importância para salvar vidas. Não por acaso, a letalidade por COVID-19 está diminuindo, em vários países, o que em parte pode ser devido aos conhecimentos e experiências no manejo clínico dos casos, que vêm sendo adquiridos e compartilhados, a exemplo da necessidade de oferta mais precoce de oxigenoterapia devido ao fenômeno denominado de “hipóxia feliz”.

Referências

ABELLA, B. S. *et al.* Efficacy and Safety of Hydroxychloroquine vs Placebo for Pre-Exposure SARS-CoV-2 Prophylaxis Among Health Care Workers: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Internal Medicine*, Chicago, Sept. 2020.

AI, T. *et al.* Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases. *Radiology*, Easton, PA, v. 296, n. 2, p. E32-E40, Feb. 2020.

ARABI, Y. *et al.* Feasibility, Safety, Clinical, and Laboratory Effects of Convalescent Plasma Therapy for Patients with Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Infection: A Study Protocol. *SpringerPlus*, Switzerland, v. 4, n. 1, p. 709, Nov. 2015.

BARNES, G. D. *et al*. Thromboembolism and Anticoagulant Therapy during the COVID-19 Pandemic: Interim Clinical Guidance from the Anticoagulation Forum. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, Dordrecht, v. 50, n. 1, p. 72-81, July 2020.

BEIGEL, J. H. *et al.* Remdesivir for the Treatment of Covid-19 Preliminary Report. *The New England Journal of Medicine*, Boston, v. 383, n. 10, p. 994, 2020.

BIKDELI, B. *et al.* Pharmacological Agents Targeting Thromboinflammation in COVID-19: Review and Implications for Future Research. *Thrombosis and Haemostasis*, Stuttgart, v. 120, n. 7, p. 1004-1024, July 2020.

BOULWARE, D. R. *et al.* A Randomized Trial of Hydroxychloroquine as Postexposure Prophylaxis for Covid-19. *The New England Journal of Medicine*, Boston, June 2020.

CAO, B. *et al.* A Trial of LopinavirRitonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *The New England Journal of Medicine*, Boston, v. 382, n. 19, p. 1787-1799, May 2020.

CAO, Y. *et al*. Potent Neutralizing Antibodies against SARS-CoV-2 Identified by High-Throughput Single-Cell Sequencing of Convalescent Patients' B Cells. *Cell*, Cambridge, v. 182, n. 1, p. 73-84.e16, jul. 2020.

CAVALCANTI, A. B. *et al*. Hydroxychloroquine with or without Azithromycin in Mild-to-Moderate Covid-19. *The New England Journal of Medicine*, Boston, July 2020.

CHAN, J. F.-W. *et al.* A Familial Cluster of Pneumonia Associated with the 2019 Novel Coronavirus Indicating Person-to-Person Transmission: A Study of a Family Cluster. *Lancet*, London, v. 395, n. 10223, p. 514-523, Feb. 2020.

CHEN, T. *et al.* Clinical Characteristics of 113 Deceased Patients with Coronavirus Disease 2019: Retrospective Study. *BMJ*, London, v. 368, p. m1091, Mar. 2020.

CONNORS, J. M.; LEVY, J. H. COVID-19 and Its Implications for Thrombosis and Anticoagulation. *Blood*, Washington, v. 135, n. 23, p. 2033-2040, 2020.

CORONAVIRIDAE STUDY GROUP OF THE INTERNATIONAL COMMITTEE ON TAXONOMY OF VIRUSES. The Species Severe Acute Respiratory Syndrome-Related Coronavirus: Classifying 2019-nCoV and Naming It SARS-CoV-2. *Nature Microbiol*, London, v. 5, n. 4, p. 536-544, Apr. 2020.

COUZIN-FRANKEL, J. The Mystery of the Pandemic's "Happy Hypoxia". *Science*, New York, v. 368, n. 6490, p. 455-456, May 2020.

DEQUIN, P.-F. *et al.* Effect of Hydrocortisone on 21-Day Mortality or Respiratory Support Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*, London, v. 324, n. 13, p. 1298-1306, Oct. 2020.

DHONT, S. *et al.* The Pathophysiology of "Happy" Hypoxemia in COVID-19. *Respiratory Research*, [*s. l.*], v. 21, n. 1, p. 198, July 2020.

DOLHNIKOFF, M. *et al.* Pathological Evidence of Pulmonary Thrombotic Phenomena in Severe COVID-19. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, Oxford, v. 18, n. 6, p. 1517-1519, June 2020.

DUAN, K. *et al.* Effectiveness of Convalescent Plasma Therapy in Severe COVID-19 Patients. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, Washington, v. 117, n. 17, p. 9490-9496, Apr. 2020.

FERIOLI, M. *et al.* Protecting Healthcare Workers from SARS-CoV-2 Infection: Practical Indications. *European Respiratory Review*, Sheffield, v. 29, n. 155, Apr. 2020.

GELERIS, J. *et al.* Observational Study of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. *The New England Journal of Medicine*, Boston, v. 382, n. 25, p. 2411-2418, June 2020.

GRASSELLI, G. *et al.* Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA*, Chicago, v. 323, n. 16, p. 1574-1581, Apr. 2020.

GRIFONI, A. *et al.* Transcriptomic Immune Profiles of Human Flavivirus-Specific T-Cell Responses. *Immunology*, Oxford, v. 160, n. 1, p. 3-9, May 2020.

GUAN, W.-J. *et al.* Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *New England Journal of Medicine*, Boston, v. 382, p. 1708-1720, Apr. 2020.

GUPTA, G. *et al.* New Emerging Dermatological Symptoms in Coronavirus Pandemic. *Journal of Cosmetic Dermatology*, Oxford, May 2020.

HANSEN, J. *et al.* Studies in Humanized Mice and Convalescent Humans Yield a SARS-CoV-2 Antibody Cocktail. *Science*, New York, v. 369, n. 6506, p. 1010-1014, Aug. 2020.

HERNANDEZ, A. V. *et al.* Hydroxychloroquine or Chloroquine for Treatment or Prophylaxis of COVID-19: A Living Systematic Review. *Annals of Internal Medicine*, Philadelphia, v. 173, n. 4, p. 287-296, Aug. 2020a.

HERNANDEZ, A. V. *et al.* Update Alert 2: Hydroxychloroquine or Chloroquine for the Treatment or Prophylaxis of COVID-19. *Annals of Internal Medicine*, Philadelphia, v. 173, n. 7, p. W128-W129, Oct. 2020b.

HORBY, P. *et al.* Effect of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with COVID-19: Preliminary Results from a Multi-Centre, Randomized, Controlled Trial. *MedRxiv*, [*s. l.*], July 2020a.

HORBY, P. W. *et al.* LopinavirRitonavir in Patients Admitted to Hospital with COVID-19 (RECOVERY): A Randomised, Controlled, Open-Label, Platform Trial. *The Lancet*, London, v. 396, n. 10259, p. 1345-1352, Oct. 2020b.

HUANG, C. *et al.* Clinical Features of Patients Infected with 2019 Novel Coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*, London, v. 395, n. 10223, p. 497-506, Feb. 2020.

JIN, X. *et al.* Epidemiological, Clinical and Virological Characteristics of 74 Cases of Coronavirus-Infected Disease 2019 (COVID-19) with Gastrointestinal Symptoms. *Gut*, London, v. 69, n. 6, p. 1002-1009, 2020.

JOYNER, M. J. *et al.* Early Safety Indicators of COVID-19 Convalescent Plasma in 5000 Patients. *Journal of Clinical Investigation*, Ann Arbor, v. 130, n. 9, p. 4791-4797, Sept. 2020.

KARAKIKE, E.; GIAMARELLOS-BOURBOULIS, E. J. Macrophage Activation-Like Syndrome: A Distinct Entity Leading to Early Death in Sepsis. *Frontiers in Immunology*, Lausanne, v. 10, p. 55, Jan. 2019.

KELLY, B. Amazon City Resorts to Mass Graves as Brazil COVID-19 Deaths Soar. *Reuters*, [*s. l.*], 29 Apr. 2020.

KEYAERTS, E. *et al*. In Vitro Inhibition of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus by Chloroquine. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, New York, v. 323, n. 1, p. 264-268, Oct. 2004.

KLOK, F. A. *et al.* Incidence of Thrombotic Complications in Critically Ill ICU Patients with COVID-19. *Thrombosis Research*, Elmsford, v. 191, n. 145-147, July 2020.

KUPFERSCHMIDT, K. WHO Launches Global Megatrial of the Four Most Promising Coronavirus Treatments. *Science*, Washington, Mar. 2020.

LAVEZZO, E. *et al.* Suppression of COVID-19 outbreak in the municipality of Vo, Italy. *Nature*, London, v. 584, p. 425-429, June 2020.

LAZZERINI, M.; PUTOTO, G. COVID-19 in Italy: momentous decisions and many uncertainties. *The Lancet Global Health*, [London], v. 8, n. 5, p. e641-e642, May 2020.

LECHIEN, J. R. *et al.* Olfactory and Gustatory Dysfunctions as a Clinical Presentation of Mild-to-Moderate Forms of the Coronavirus Disease (COVID-19): A Multicenter European Study. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, Heidelberg, v. 277, n. 8, p. 2251-2261 2020.

LEVI, M. *et al.* Coagulation Abnormalities and Thrombosis in Patients with COVID-19. *The Lancet Haematology*, Oxford, v. 7, n. 6, p. e438-e440, June 2020.

LIN, L. *et al.* Gastrointestinal Symptoms of 95 Cases with SARS-CoV-2 Infection. *Gut*, London, v. 69, n. 6, p. 997-1001, 2020.

LIN, Q. *et al.* Duration of Serum Neutralizing Antibodies for SARS-CoV-2: Lessons from SARS-CoV Infection. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*, Taipei, v. 53, n. 3, p. 821-822, 2020.

LIU, Y. *et al.* Viral Dynamics in Mild and Severe Cases of COVID-19. *The Lancet Infectious Diseases*, New York, v. 20, n. 6, p. 656-657, June 2020.

LODIGIANI, C. *et al.* Venous and Arterial Thromboembolic Complications in COVID-19 Patients Admitted to an Academic Hospital in Milan, Italy. *Thrombosis Research*, Elmsford, v. 191, p. 9-14, July 2020.

MEYEROWITZ-KATZ, G.; MERONE, L. A systematic review and meta-analysis of published research data on COVID-19 infection fatality rates. *International Journal of Infectious Diseases*, Hamilton, v. 101, p. 138-148, Dec. 2020.

MAIR-JENKINS, J. *et al.* The Effectiveness of Convalescent Plasma and Hyperimmune Immunoglobulin for the Treatment of Severe Acute Respiratory Infections of Viral Etiology: A Systematic Review and Exploratory Meta-Analysis. *The Journal of Infectious Diseases*, Oxford, v. 211, n. 1, p. 80-90, Jan. 2015.

MAO, L. *et al.* Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurology*, Chicago, v. 77, n. 6, p. 683-690, June 2020.

MAROVICH, M.; MASCOLA, J. R.; COHEN, M. S. Monoclonal Antibodies for Prevention and Treatment of COVID-19. *JAMA*, London, v. 324, n. 2, p. 131-132, July 2020.

MEHTA, P. *et al.* COVID-19: Consider Cytokine Storm Syndromes and Immunosuppression. *Lancet*, London, v. 395, n. 10229, p. 1033-1034, Mar. 2020.

MENTER, T. *et al.* Post-mortem Examination of COVID19 Patients Reveals Diffuse Alveolar Damage with Severe Capillary Congestion and Variegated Findings of Lungs and Other Organs Suggesting Vascular Dysfunction. *Histopathology*, Oxford, v. 77, n. 2, p. 198-209, 2020.

MITJÀ, O. *et al.* Hydroxychloroquine for Early Treatment of Adults with Mild Covid-19: A Randomized-Controlled Trial *Clinical Infectious Diseases*, Chicago, July 2020.

OKBA, N. M. A. *et al.* Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2-Specific Antibody Responses in Coronavirus Disease 2019 Patients. *Emerging Infectious Diseases*, Atlanta, v. 26, n. 7, July 2020.

ONDER, G.; REZZA, G.; BRUSAFERRO, S. Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy, *JAMA*, London, v. 323, n. 18, 1775-1776. May 2020.

PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION – PAHO. *Ongoing Living Update of Potential COVID-19 Therapeutics: Summary of Rapid Systematic Reviews*. [*S. l.*]: PAHO, 2020.

POLLÁN, M. *et al.* Prevalence of SARS-CoV-2 in Spain (ENE-COVID): A Nationwide, Population-Based Seroepidemiological Study. *The Lancet*, London, v. 396, n. 10250, p. 535-544, Aug. 2020.

PRESCOTT, H. C.; RICE, T. W. Corticosteroids in COVID-19 ARDS: Evidence and Hope During the Pandemic. *JAMA*, London, v. 324, n. 13, p. 1292-1295, Oct. 2020.

PUHAN, M. A. *et al.* A GRADE Working Group Approach for Rating the Quality of Treatment Effect Estimates from Network Meta-Analysis. *BMJ*, London, v. 349, p. g5630, Sept. 2014.

ROBERTS, C. M. *et al.* Covid-19: A Complex Multisystem Clinical Syndrome. *BMJ*, London, May 2020. Disponível em: https://blogs.bmj.com/bmj/2020/05/01/covid-19-a-complex-multisystem-clinical-syndrome/. Acesso em: 21 maio 2020.

ROGERS, T. F. *et al.* Isolation of Potent SARS-CoV-2 Neutralizing Antibodies and Protection from Disease in a Small Animal Model. *Science*, New York, v. 369, n. 6506, p. 956-963, Aug. 2020.

ROSENBERG, E. S. *et al.* Association of Treatment With Hydroxychloroquine or Azithromycin With In-Hospital Mortality in Patients With COVID-19 in New York State. *JAMA*, Chicago, v. 323, n. 24, p. 2493-2502, 2020.

ROWLEY, A. H. Understanding SARS-CoV-2-Related Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. *Nature Reviews. Immunology*, London, v. 20, n. 8, p. 453-454, 2020.

RUAN, Q. *et al.* Correction to: Clinical Predictors of Mortality Due to COVID-19 Based on an Analysis of Data of 150 Patients from Wuhan, China. *Intensive Care Medicine*, Berlin, v. 46, n. 6, p. 1294-1297, 2020.

SARKAR, S.; SONI, K. D.; KHANNA, P. Convalescent Plasma Is a Clutch at Straws in COVID-19 Management! A Systematic Review and Meta-analysis. *Journal of Medical Virology*, New York, Aug. 2020.

SHEN, C. *et al.* Treatment of 5 Critically Ill Patients With COVID-19 With Convalescent Plasma. *JAMA*, Chicago, v. 323, n. 16, p. 1582-1589, 2020.

SHI, S. *et al.* Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiology*, Chicago, v. 5, n. 7, p. 802-810, 2020.

SIEMIENIUK, R. A. *et al.* Drug Treatments for Covid-19: Living Systematic Review and Network Meta-Analysis. *BMJ*, London, n. 370, p. m2980, July 2020.

SIMONNET, A. *et al.* High Prevalence of Obesity in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) Requiring Invasive Mechanical Ventilation. *Obesity*, Silver Spring, v. 28, n. 7, p. 1195-1199, Apr. 2020.

SKIPPER, C. P. *et al.* Hydroxychloroquine in Nonhospitalized Adults With Early COVID-19: A Randomized Trial. *Annals of Internal Medicine*, Philadelphia, v. 173, n. 8, p. 623-631, Oct. 2020.

SPINNER, C. D. *et al.* Effect of Remdesivir vs Standard Care on Clinical Status at 11 Days in Patients With Moderate COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*, Chicago, v. 324, n. 11, p. 1048-1057, Sept. 2020.

STÜBINGER, J.; SCHNEIDER, L. Epidemiology of Coronavirus COVID-19: Forecasting the Future Incidence in Different Countries. *Healthcare*, Basel, v. 8, n. 2, p. 99, Apr. 2020.

SETHURAMAN, N. *et al.* Interpreting Diagnostic Tests for SARS-CoV-2. *JAMA*, Chicago, v. 323, n. 22, p. 2249-2251, May 2020

TANG, F. *et al.* Lack of Peripheral Memory B Cell Responses in Recovered Patients with Severe Acute Respiratory Syndrome: A Six-Year Follow-Up Study. *Journal Of Immunology*, Baltimore, v. 186, n. 12, p. 7264-7268, June 2011.

TANG, N. *et al.* Abnormal Coagulation Parameters Are Associated with Poor Prognosis in Patients with Novel Coronavirus Pneumonia. *Journal of Thrombosis And Haemostasis*, Oxford, v. 18, n. 4, p. 844-847, Apr. 2020.

THACHIL, J. *et al.* ISTH Interim Guidance on Recognition and Management of Coagulopathy in COVID-19. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, Oxford, v. 18, n. 5, p. 1023-1026, May 2020.

THE RECOVERY COLLABORATIVE GROUP. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 Preliminary Report. *The New England Journal of Medicine*, Boston, July 2020.

THE WHO RAPID EVIDENCE APPRAISAL FOR COVID-19 THERAPIES (REACT) WORKING GROUP *et al.* Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Meta-Analysis. *JAMA*, London, v. 324, n. 13, p. 1330-1341, Oct. 2020.

THE WRITING COMMITTEE FOR THE REMAP-CAP INVESTIGATORS *et al.* Effect of Hydrocortisone on Mortality and Organ Support in Patients With Severe COVID-19: The REMAP-CAP COVID-19 Corticosteroid Domain Randomized Clinical Trial. *JAMA*, London, v. 324, n. 13, p. 1317-1329, Oct. 2020.

TILLETT, R. L. *et al.* Genomic Evidence for Reinfection with SARS-CoV-2: A Case Study. *Lancet Infectious Diseases*, London, Oct. 2020.

TO, K. K.-W. *et al.* COVID-19 Re-Infection by a Phylogenetically Distinct SARS-Coronavirus-2 Strain Confirmed by Whole Genome Sequencing. *Clinical Infectious Diseases*, Chicago, Aug. 2020.

TOBIN, M. J.; LAGHI, F.; JUBRAN, A. Why COVID-19 Silent Hypoxemia Is Baffling to Physicians. *American journal of Respiratory and Critical Care Medicine,* New York, v. 202, n. 3, p. 356-360, Jan. 2020.

TOMAZINI, B. M. *et al.* Effect of Dexamethasone on Days Alive and Ventilator-Free in Patients With Moderate or Severe Acute Respiratory Distress Syndrome and COVID-19: The CoDEX Randomized Clinical Trial. *JAMA*, London, v. 324, n. 13, p. 1307-1316, Oct. 2020.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS. *EPICOVID19-BR divulga novos resultados sobre o coronavírus no Brasil*. Pelotas, 2020. A Disponível em: https://cipe.org.br/novo/wp-content/uploads/2020/07/pesquisa_pelotas.pdf. Acesso em: 10 jul. 2020.

UNIVERSITY, J. H. *Coronavirus COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE)*. 2020. Disponível em: https://gisanddata.maps.arcgis.com/apps/opsdashboard/index.html#/bda7594740fd40299423467b48e9ecf6. Acesso em: 5 maio 2020.

VAN ELSLANDE, *J. et al.* Symptomatic SARS-CoV-2 Reinfection by a Phylogenetically Distinct Strain. *Clinical Infectious Diseases*, Chicago, Sept. 2020.

VARGA, Z. *et al.* Endothelial Cell Infection and Endotheliitis in COVID-19. *Lancet*, London, v. 395, n. 10234, p. 1417-1418, May 2020.

VERDECCHIA, P. *et al.* The Pivotal Link between ACE2 Deficiency and SARS-CoV-2 Infection. *European Journal of Internal Medicine*, Hampshire, UK, v. 76, p. 14-20. 2020.

WAN, J. *et al.* Human-IgG-Neutralizing Monoclonal Antibodies Block the SARS-CoV-2 Infection. *Cell Reports*, [Cambridge], v. 32, n. 3, p. 107918, July 2020.

WAN, S. *et al.* Characteristics of Lymphocyte Subsets and Cytokines in Peripheral Blood of 123 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus Pneumonia (NCP). *MedRxiv*, [*s. l.*], Feb. 2020.

WANG, D. *et al.* Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*, Chicago, v. 323, n. 11, p. 1061-1069, Feb. 2020.

WANG, C. *et al.* A Human Monoclonal Antibody Blocking SARS-CoV-2 Infection. *Nature Communications*, London, v. 11, n. 1, p. 2251, Dec. 2020.

WANG, W. *et al.* Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. *JAMA*, Chicago, v. 323, n. 18, p. 1843-1844, May 2020.

WANG, Y. *et al.* Remdesivir in Adults with Severe COVID-19: A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicentre Trial. *Lancet*, London, v. 395, n. 10236, p. 1569-1578, May 2020a.

WANG, M. *et al.* Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Research*, Basingstoke, v. 30, n. 3, p. 269-271, Mar. 2020.

WANG, Y. *et al.* Temporal Changes of CT Findings in 90 Patients with COVID-19 Pneumonia: A Longitudinal Study. *Radiology*, Easton, v. 296, n. 2, p. E55-E64, 2020b.

WHO SOLIDARITY TRIAL CONSORTIUM *et al.* Repurposed Antiviral Drugs for COVID-19 Interim WHO SOLIDARITY Trial Results*. MedRxiv*, [*s. l.*], 2020.

WHYTE, C. S. *et al.* Fibrinolytic Abnormalities in Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) and Versatility of Thrombolytic Drugs to Treat COVID-19. *Journal Of Thrombosis and Haemostasis*, Oxford, v. 18, n. 7, p. 1548-1555. July, 2020.

WICHMANN, D. *et al*. Autopsy Findings and Venous Thromboembolism in Patients With COVID-19: A Prospective Cohort Study. *Annals of Internal Medicine*, Philadelphia, May 2020.

WILKERSON, R. G. *et al.* Silent Hypoxia: A Harbinger of Clinical Deterioration in Patients with COVID-19. *The American Journal of Emergency Medicine*, Philadelphia, v. 38, n. 10, May 2020.

WÖLFEL, R. *et al*. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature*, London, v. 581, n. 7809, p. 465–469, May 2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV)WHO. Geneva, 2020a. Disponível em: http://www.who.int/emergencies/mers-cov/en/. Acesso em: 5 maio 2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. *Coronavirus*. Geneva, 2020b. Disponível em: https://www.who.int/health-topics/coronavirus#tab=tab_1. 2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. *"Solidarity" Clinical Trial for COVID-19 Treatments*. Geneva, 2020c. Disponível em: https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/global-research-on-novel-coronavirus-2019-ncov/solidarity-clinical-trial-for-covid-19-treatments. Acesso em: 2 nov. 2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. Summary of Probable SARS Cases with Onset of Illness from 1 November 2002 to 31 July 2003. Geneva, 2003. Disponível em: https://www.who.int/csr/sars/country/table2004_04_21/en/. Acesso em: 5 maio 2020.

WU, F. *et al.* A New Coronavirus Associated with Human Respiratory Disease in China. *Nature*, London, v. 579, n. 7798, p. 265-269, Mar. 2020.

WU, J. *et al.* Clinical Characteristics of Imported Cases of COVID-19 in Jiangsu Province: A Multicenter Descriptive Study. *Clinical Infectious Diseases*, Chicago, Feb. 2020.

WU, Z.; MCGOOGAN, J. M. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*, Chicago, v. 323, n. 13, p. 1239-1242, Feb. 2020.

YANG, X. *et al.* Clinical Course and Outcomes of Critically Ill Patients with SARS-CoV-2 Pneumonia in Wuhan, China: A Single-Centered, Retrospective, Observational Study. *The Lancet Respiratory Medicine*, Amsterdam, v. 8, n. 5, p. 475-481, Feb. 2020.

YE, M. *et al.* Treatment with Convalescent Plasma for COVID-19 Patients in Wuhan, China. *Journal of Medical Virology*, New York, v. 92, n. 10, p. 1890-1901, Oct. 2020.

ZHANG, B. *et al.* Treatment With Convalescent Plasma for Critically Ill Patients With SARS-CoV-2 Infection. *Chest*, Chicago, v. 158, n. 1, p. e9-e13, July 2020.

ZHANG, C. *et al.* The Cytokine Release Syndrome (CRS) of Severe COVID-19 and Interleukin-6 Receptor (IL-6R) Antagonist Tocilizumab May Be the Key to Reduce the Mortality. *International Journal of Antimicrobial Agents*, Amsterdam, v. 55, n. 5, p. 105954, Mar. 2020.

ZHAO, S. *et al.* Preliminary Estimation of the Basic Reproduction Number of Novel Coronavirus (2019-nCoV) in China, from 2019 to 2020: A Data-Driven Analysis in the Early Phase of the Outbreak. *International Journal of Infectious Diseases*, Hamilton, v. 92, p. 214-217, Mar. 2020.

ZHENG, S. *et al.* Viral load dynamics and disease severity in patients infected with SARS-CoV-2 in Zhejiang province, China, January-March 2020: retrospective cohort study. *BMJ*, London, v. 369, p. m1443, Apr. 2020

ZHOU, F. *et al.* Clinical Course and Risk Factors for Mortality of Adult Inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: A Retrospective Cohort Study. *Lancet*, London, v. 395, n. 10229, p. 1054-1062, 2020.

ZHU, R.-F. *et al.* Systematic Review of the Registered Clinical Trials of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *MedRxiv*, [*s. l.*], Mar. 2020.

Fisioterapia e COVID-19: das repercussões sistêmicas aos desafios para oferta de reabilitação

Helena Fraga-Maia[1], *Elen Beatriz Pinto*[2], *Ítalo Ricardo Santos Aleluia*[3], *Luciana Limoeiro Ricarte Cavalcante*[4], *Rhaine Borges Santos Pedreira*[5], *Thelso de Jesus Silva*[6], *Thiago Santos de Souza*[7], *Juliana Martins Pinto*[8], *Elzo Pereira Pinto Junior*[9]

1 Fisioterapeuta, mestre em Saúde Comunitária e doutora em Saúde Pública pelo Instituto de Saúde Coletiva (ISC) da Universidade Federal da Bahia (UFBA), professora titular da Universidade do Estado da Bahia (UNEB) e pesquisadora convidada do Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil).

2 Fisioterapeuta, mestre em Medicina e Saúde e doutora em Ciências da Saúde pela Universidade Federal da Bahia (UFBA). Pesquisadora, professora titular e orientadora nos programas de mestrado e doutorado da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública (EBMSP) e professora adjunta da Universidade do Estado da Bahia (UNEB).

3 Fisioterapeuta, mestre em Saúde Comunitária e doutor em Saúde Pública pelo Instituto de Saúde Coletiva (ISC) da Universidade Federal da Bahia (UFBA). Docente da Universidade Federal do Oeste da Bahia (UFOB).

4 Fisioterapeuta, residente em Planejamento e Gestão em Saúde Coletiva pelo Instituto de Saúde Coletiva (ISC) da Universidade Federal da Bahia (UFBA).

5 Fisioterapeuta pela Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia (UESB). Mestre e doutoranda em Ciências da Saúde pelo Programa de Pós-Graduação em Enfermagem e Saúde (PPGES) da UESB.

6 Fisioterapeuta, mestre em Medicina e Saúde pela Universidade Federal da Bahia (UFBA). Especialista em Fisioterapia respiratória e Terapia intensiva pela Associação Brasileira de Fisioterapia Cardiorrespiratória e Fisioterapia em Terapia Intensiva (Assobrafir) e Conselho Federal de Fisioterapia e Terapia Ocupacional (Coffito). Coordenador do serviço de fisioterapia do Hospital São Rafael, em Salvador (BA).

7 Fisioterapeuta, mestre em Saúde Comunitária e Doutorando em Saúde Pública pelo Instituto de Saúde Coletiva (ISC) da Universidade Federal da Bahia (UFBA). Docente da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública (EBMSP).

8 Fisioterapeuta, especialista em Gerontologia pela Escola Paulista de Medicina (EPM) da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp) e Associação Brasileira de Geriatria e Gerontologia (SBGG). Doutora em Gerontologia pela Universidade Estadual de Campinas (Unicamp). Pós-doutorado em Epidemiologia do Envelhecimento pela Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN). Docente na Universidade Federal do Triângulo Mineiro (UFTM).

9 Fisioterapeuta pela Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia (UESB). Mestre em Saúde Coletiva Universidade Estadual do Ceará (UECE). Doutor em Saúde Pública pelo Instituto de Saúde Coletiva (ISC) da Universidade Federal da Bahia (UFBA). Pós-doutorando em Epidemiologia no Centro de Integração de Dados e Conhecimentos para a Saúde (Cidacs) da Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) da Bahia.

FRAGA-MAIA, H.; PINTO, E. B.; ALELUIA, Í. R. S.; CAVALCANTE, L. L. R.; PEDREIRA, R. B. S.; SILVA, T. de J.; SOUZA, T. S. de; PINTO, J. M.; PINTO JUNIOR, E. P. Fisioterapia e COVID-19: das repercussões sistêmicas aos desafios para oferta de reabilitação. *In*: BARRAL-NETTO, M.; BARRETO, M. L.; PINTO JUNIOR, E. P.; ARAGÃO, E. (org.). *Construção de conhecimento no curso da pandemia de COVID-19*: aspectos biomédicos, clínico-assistenciais, epidemiológicos e sociais. Salvador: Edufba, 2020. v. 1. DOI: https://doi.org/10.9771/9786556300443.011.

Introdução

A pandemia de COVID-19 tem produzido inúmeros desafios para a organização dos serviços de saúde. O grande contingente de pacientes que foram internados por causa do novo coronavírus sobrecarregou os hospitais, especialmente as Unidades de Terapia Intensiva (UTI), haja vista a necessidade de suporte ventilatório nos casos mais graves. O manejo desses pacientes demanda muitas intervenções do fisioterapeuta, profissional responsável por prevenir e tratar alterações funcionais nos sistemas respiratório, musculoesquelético e neurológico. (IANNACCONE et al., 2020) Adicionalmente, as repercussões da COVID-19 decorrentes de longos períodos de hospitalização também são alvos das intervenções fisioterapêuticas, tanto na atenção ambulatorial quanto na Atenção Primária à Saúde (APS). Desse modo, a assistência fisioterapêutica no pós-alta é imprescindível para garantir funcionalidade, autonomia e qualidade de vida. (KALIRATHINAM; GURUCHANDRAN; SUBRAMANI, 2020; SHEERY, 2020)

Este capítulo tem como objetivo discutir os impactos funcionais decorrentes das repercussões clínicas secundárias à infecção pelo SARS-CoV-2, assim como as abordagens e os desafios para a oferta de atendimento fisioterapêutico no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS).

Repercussões sistêmicas da COVID-19 e abordagens da fisioterapia em pacientes internados nos serviços especializados

O acometimento do sistema respiratório é a manifestação clínica predominante da COVID-19, apresentando-se como doença leve semelhante à gripe, podendo evoluir para a síndrome do desconforto respiratório agudo potencialmente letal ou pneumonia fulminante. (STAWICKI et al., 2020) Aproximadamente 14% dos pacientes com COVID-19 desenvolvem doença respiratória, e estes geralmente apresentam febre, tosse seca, dispneia e infiltrados pulmonares bilaterais nas imagens do tórax. (WU; MCGOOGAN, 2020) As complicações da COVID-19 incluem a Síndrome Respiratória Aguda (SDRA), insuficiência respiratória, lesão hepática, lesão miocárdica aguda, lesão renal aguda, choque séptico e até mesmo falência de múltiplos órgãos. (SHI et al., 2020) Fatores de risco cardiovasculares preexistentes aumentam a vulnerabilidade à COVID-19 e a idade avançada, as comorbidades, tais como hipertensão, diabetes mellitus e doença pulmonar crônica têm sido associadas com resultados desfavoráveis. (MADJID et al., 2020)

A abordagem fisioterapêutica dos pacientes graves em UTI envolve, principalmente, o manejo do suporte ventilatório com oferta de oxigênio. Entretanto, os procedimentos para esse manejo em pacientes com COVID-19 diferem dos usuais, devido à necessidade de reduzir ou eliminar a produção de aerossois que contaminariam o ambiente, profissionais e outros pacientes. (BATTAGLINI et al., 2020) Por isso, o uso de cânula nasal de alto fluxo, máscara de Venturi e Ventilação Mecânica Não Invasiva (VMNI) não é recomendado. Foi apontado que a VMNI pode promover atraso na intubação, associando-se a maior mortalidade. (ALHAZZANI et al., 2020) As recomendações para o manejo desses

pacientes são cateter de oxigênio, máscara facial com reservatório, intubação orotraqueal e ventilação mecânica. Além disso, recomenda-se que o ambiente tenha um sistema de pressão negativa para minimizar a contaminação pelo vírus. (BATTAGLINI et al., 2020) No manejo da ventilação mecânica há recomendação de uma estratégia ventilatória protetora, caracterizada por baixos volumes, controle da pressão platô e monitoramento da *driving pressure* – diferença entre platô de pressão inspiratória e a Pressão Expiratória Final Positiva (PEEP). O uso de volume e pressão alveolar elevados foram associados ao aumento na mortalidade nos pacientes com SDRA. (FAN et al., 2017)

A atuação da equipe de fisioterapia na UTI deve considerar a instabilidade hemodinâmica e a baixa tolerância ao exercício. Destaca-se a importância da monitorização da troca gasosa e mecânica respiratória, da avaliação seriada dos parâmetros gasométricos, complacência estática, resistência e pressão de distensão (*driving pressure*). A análise gráfica da ventilação pode auxiliar nas tentativas de melhora de hipoxemia com menor risco de lesão pulmonar. (LAZZERI et al., 2020) A avaliação da aeração através do ultrassom pulmonar tem sido relevante para os pacientes com COVID-19, por ser não invasiva e segura. (OLIVEIRA et al., 2020)

A fisioterapia colabora para a prevenção de Pneumonia Associada à Ventilação (PAV), com manutenção da cabeceira do leito elevada e mensuração da pressão do *cuff* como rotina para evitar despressurização, contaminação das vias aéreas inferiores e ventilação inadequada. É relevante a atenção do fisioterapeuta quanto ao posicionamento do paciente, não só durante os procedimentos de posição prona, que será feito por equipe treinada e protocolo específico (GUÉRIN et al., 2013), mas na análise contínua da resposta da oxigenação à cada novo posicionamento.

No processo de desmame da Ventilação Mecânica (VM), recomenda-se avaliação da estabilidade clínica e hemodinâmica,

redução de drogas vasoativas, melhora da hipoxemia e PEEP reduzida. (SCHMIDT et al., 2017) É necessário um bom nível de consciência para realização do Teste de Respiração Espontânea (TRE), que será o principal marcador para a tomada de decisão de descontinuação da VM. (BOLES et al., 2007) O modo de Ventilação com Pressão de Suporte (PSV) é recomendado, inclusive para a realização do TRE. (RIGHETTI et al., 2020) Após o TRE bem-sucedido, o fisioterapeuta deverá considerar o reflexo de tosse como indicador da capacidade de proteção da via aérea e não realizar teste de escape do *cuff* antes da extubação, devido à disseminação de gotículas. Recomenda-se que os pacientes sejam extubados, preferencialmente, em ambiente com pressão negativa ou em isolamento respiratório, com atenção às precauções de isolamento, incluindo a manutenção de um filtro trocador de calor e umidade conhecido como *Heat and moisture Exchanger Filter* (HMEF) e o sistema fechado de aspiração conectado ao tubo no momento da desinsuflação do *cuff*. Recomenda-se evitar manipulação vigorosa e tosse.

A realização de mobilização precoce é determinante no resultado funcional a longo prazo, com influência na dependência funcional e necessidades de cuidados. (HODGSON et al., 2014) Além disso, a imobilidade prolongada do paciente promove risco elevado de tromboembolismo venoso e as condutas fisioterapêuticas possibilitam a prevenção desses eventos. Todavia, é preciso considerar o equilíbrio entre a mobilização precoce e o gasto energético excessivo nos pacientes com hipermetabolismo (ou febre). Pacientes sedados e curarizados, mesmo com consumo metabólico reduzido, desenvolvem risco de sequelas neuromusculares, descondicionamento, contraturas musculares e lesões por pressão. Em casos de SDRA associada à COVID-19, dados de mortalidade e morbidade em longo prazo não estão disponíveis atualmente e, até o presente momento, não foi quantificado na literatura se as alterações do tecido pulmonar, como opacidades em

vidro fosco, consolidação, espessamento vascular e outros, podem ser permanentes, quais serão os danos físicos para os pacientes no longo prazo, ou se esses achados serão reversíveis. Após alta da UTI, os pacientes devem continuar a reabilitação individualizada supervisionada.

A ventilação mecânica prolongada e a internação por longos períodos na UTI promovem sequelas, citadas na literatura como "fraqueza adquirida na UTI", "polineuropatia do doente crítico" e outras. (STAM; STUCKI; BICKENBACH, 2020) Pacientes com o vírus tendem a necessitar de VM por mais tempo do que a média e, assim, estarão propensos às alterações semelhantes aos pacientes com SDRA, com alto nível de descondicionamento e desfechos desfavoráveis em curto e longo prazo. (NEEDHAM et al., 2017) Observou-se capacidade funcional comprometida após alta, através de teste de caminhada de 6 minutos (TC6´), com apenas 49% dos pacientes chegando à distância esperada para a faixa etária e 75% chegando a essa marca somente um ano após a alta. (HERRIDGE et al., 2011)

Estimativas avaliam que 5 a 10% dos pacientes hospitalizados terão indicação para reabilitação extra-hospitalar pós-COVID-19, já que uma fração dos pacientes não ventilados também precisará ser reabilitada pelas consequências da internação. (DOCHERTY et al., 2020) Sintomas como fadiga e dispneia ocorrem com frequência, cerca de até 30 dias após a alta hospitalar e são acompanhados por redução da qualidade de vida em 40% dos pacientes. (FRIJA-MASSON et al., 2020)

Sabe-se que a COVID-19 afeta principalmente a via respiratória e o sistema cardiovascular, no entanto, o envolvimento neurológico não é incomum e pode resultar em complicações, principalmente em pacientes gravemente doentes. A doença neurológica pode ser consequência de uma doença generalizada, da insuficiência cardiorrespiratória, das anormalidades metabólicas desencadeadas pela infecção, da invasão direta do vírus ou de uma

resposta autoimune ao mesmo. Os mecanismos neuropatológicos subjacentes aos danos ao Sistema Nervoso Central (SNC) podem estar relacionados a uma lesão cerebral hipóxica resultante de pneumonia grave, levando a dano cerebral. Os fatores contribuintes incluem vasodilatação periférica, hipercarbia, hipóxia e metabolismo anaeróbio com acúmulo de compostos tóxicos, que pode resultar em edema cerebral e em dano neurológico. A lesão imunomediada se deve principalmente às tempestades de citocinas, com níveis aumentados de citocinas inflamatórias e ativação de linfócitos T, macrófagos e células endoteliais. A liberação adicional de interleucinas causa vazamento vascular, cascata de coagulação, coagulação intravascular disseminada e lesão de órgão-alvo. (AHMAD; RATHORE, 2020)

Os estudos trazem também que a infecção por COVID-19 pode prejudicar o sistema nervoso através da invasão direta do tecido neural. (WHITTAKER; ANSON; HARKY, 2020) Dessa maneira, o SARS-CoV-2 pode afetar o SNC principalmente através da via hematogênica e de rotas neuronais retrógradas. O SARS-CoV-2 pode invadir primeiro terminais nervosos periféricos e infectar o SNC retrogradamente, haja vista que a anosmia e disgeusia foram relatados como prevalentes entre pacientes com COVID-19, mesmo sem haver sintomas nas vias respiratórias superiores, o que sugere que o vírus pode afetar a função olfativa via invasão direta do neuroepitélio olfatório. (WANG et al., 2020)

As manifestações neurológicas na COVID-19 estão distribuídas principalmente em três categorias (PINZON et al., 2020), a saber:

1. doenças neurológicas comórbidas com COVID-19 faz os pacientes mais suscetíveis à COVID-19 devido à exposição frequente em instalações médicas e a um estado de saúde abaixo do ideal;

2. manifestações neurológicas inespecíficas que podem ser causadas parcialmente por respostas ao comportamento neuroinvasivo da infecção; e
3. sintomas neurológicos específicos e doenças causadas por envolvimento neurológico em COVID-19.

As manifestações neurológicas não específicas podem ocorrer na fase precoce da infecção e podem ser o principal e único sintoma em pacientes internados por COVID-19. Sintomas como a dor de cabeça, mialgia, fadiga, náusea/vômito, confusão mental, anorexia, tontura, mal-estar e dispneia foram relatados como sintomas neurológicos inespecíficos. A cefaleia é um dos sintomas mais comum, com surgimento precoce e agravamento no acompanhamento. (PINZON et al., 2020) Tipicamente, a dor de cabeça é considerada leve e a frequência com que ocorre, devido a uma meningite viral, permanece incerta. Entre as manifestações clínicas mais frequentes estão a fadiga, dispneia, anorexia e mal-estar. Se a dispneia é um fator considerado como sintoma neurológico ainda é uma questão de debate, considerando a relação da dispneia, com a necessária respiração ativa e consciente, para manter um ritmo respiratório normal. Dada a alta similaridade entre coronavírus e o fato de que outros coronavírus por exemplo, o SARS-CoV e o MERS-CoV poderiam invadir o sistema nervoso, o vírus SARS-CoV-2 pode ter um papel na dispneia, afetando o centro respiratório, especialmente naqueles pacientes com rápida progressão da doença, mas sem sintomas respiratórios graves. (MONTALVAN et al., 2020)

As manifestações neurológicas são mais prevalentes em pessoas gravemente doentes, e podem levar à morte se não forem tratadas adequadamente. (BERGER, 2020) Os sintomas podem estar relacionados ao SNC, como níveis alterados de consciência, encefalite, doença cerebrovascular aguda, sinais do trato corticoespinhal,

ataxia e convulsão. Dentre os sintomas relacionados ao Sistema Nervoso Periférico (SNP), são encontrados o comprometimento do paladar (ageusia), do olfato (anosmia), deficiência visual, dor nos nervos, mialgia e miosite. (LEONARDI; PADOVANI; MCARTHUR, 2020) Em muitos casos, a miopatia apresentada é frequentemente atribuída à neuropatia do doente crítico, embora a invasão viral não possa ser totalmente excluída. Curiosamente, disfunção olfativa e distúrbios gustativos foram observados em 30 a 80% dos pacientes com quadro leve de COVID-19. (BERGER, 2020)

Como em muitas doenças virais, a infecção por SARS-CoV-2 pode desencadear uma resposta autoimune afetando o SNC e o SNP. A neuroinflamação parece estar relacionada com a COVID-19, incluindo a síndrome de Guillain-Barré, síndrome de Miller Fisher, mielite, meningite e encefalite. O mecanismo para a neuroinflamação nos pacientes com COVID-19 não é claro, suspeita-se que tanto a tempestade de citocinas secundária à infecção sistemática, quanto a hiperativação do sistema imunológico podem ter um papel nesse processo. (PINZON et al., 2020)

Não está claro como a infecção por COVID-19 modifica o curso clínico de doença neurológica preexistente. Em muitas ocasiões, os mecanismos imunológicos que desencadeiam a tempestade de citocinas, típicas de síndromes graves de SARS, tem um papel relevante na iniciação de várias doenças neurodegenerativas, bem como em sua progressão. (SERRANO-CASTRO et al., 2020) A neuroinflamação crônica decorrente dos altos níveis de citocinas/quimiocinas têm sido associadas à fisiopatologia de algumas doenças neurodegenerativas como esclerose múltipla, doença de Parkinson, Doença de Alzheimer, doença de Huntington ou esclerose lateral amiotrófica. (FERINI-STRAMBI; SALSONE, 2020) Ademais, essa atividade neuroinflamatória pode ter também repercussão nas doenças psiquiátricas, caso a infecção com SARS-CoV-2 siga um curso semelhante ao do SARS-CoV ou MERS-CoV, a maioria dos

pacientes deve se recuperar. O SARS-CoV-2 pode causar *delirium* em uma proporção significativa de pacientes na fase aguda. A função cognitiva e neuropsicológica deve ser monitorada de perto em sobreviventes de COVID-19 (SERRANO-CASTRO et al., 2020) e os profissionais devem estar cientes da possibilidade de depressão, ansiedade, fadiga, transtorno de estresse pós-traumático e síndromes neuropsiquiátricas mais raras em longo prazo. (FERINI-STRAMBI; SALSONE, 2020)

Os efeitos do SARS-CoV-2 podem variar entre as doenças neurodegenerativas e doenças neuroimunes, a depender de aspectos como a vulnerabilidade para a infecção, modificação do curso clínico da doença, progressão da doença, gatilho para neurodegeneração futura e estratégias inovadoras para apoiar os profissionais no manejo da doença. Devido ao alto risco de infecção cruzada os pacientes com COVID-19, durante a pandemia, podem não fazer exames de neuroimagem avançada, testes eletrofisiológicos e exames patológicos, o que pode limitar a evidência de envolvimento neurológico. Entretanto, as pesquisas apontam ser altamente provável que alguns desses pacientes, particularmente aqueles que sofrem de uma doença grave, tenham envolvimento do SNC e manifestações neurológicas. O registro preciso e direcionado dos sinais e sintomas neurológicos, investigações clínicas e eletrofisiológicas detalhadas dos pacientes – particularmente aqueles com uma mudança do *status* mental –, tentativas de isolar SARS-CoV-2 e autópsias das vítimas de COVID-19, podem esclarecer os papéis desempenhados por esse vírus em causar as manifestações neurológicas. (ASADI-POOYA; SIMANI, 2020; GHANNAM et al., 2020; PINZON et al., 2020)

Além das manifestações respiratórias e neurológicas, os sintomas musculoesqueléticos têm sido reportados em vários trabalhos com incidência variando de um quarto à metade dos pacientes sintomáticos. (HEYDARI et al., 2020) Todavia, em um

estudo multicêntrico envolvendo 417 pacientes com quadro clínico moderado ou grave, a ocorrência de mialgia foi de 59%. (LECHIEN et al., 2020) Mialgias extensas e disfunções musculares já haviam sido descritas como secundárias à infecção por SARS-CoV (CHERRY; KROGSTAD, 2004; FANG, 2003) em pacientes que evoluíram com quadros graves e que, após dois a três meses da alta hospitalar, apresentaram redução de 32% na força de preensão palmar e de 13% na distância percorrida no teste de 6 minutos. (LAU et al., 2005)

São também frequentes as queixas de fadiga, cuja incidência varia entre 25,6% a 50,0%, de artralgia (31,0%), de dor nas costas (10,3%) e de fraqueza muscular (25% a 50%). (CIPOLLARO et al., 2020) De modo geral, essas queixas são reportadas pelos pacientes desde o início dos sintomas e com maior ocorrência entre os que desenvolvem quadros clínicos moderados ou graves, com internamento em unidades de terapia intensiva. (CIPOLLARO et al., 2020; HEYDARI et al., 2020) Estima-se que dentre os pacientes acometidos pela COVID-19 que necessitaram de hospitalização e admissão em UTI, a média de permanência nesses ambientes foi de aproximadamente 10 e 14 dias, respectivamente. (TURCOTTE et al., 2020) Nesse sentido, resultados de uma revisão sistemática apontaram que cerca de 40% dos pacientes admitidos em UTI apresentaram um quadro de fraqueza adquirida devido ao tempo de restrição de movimento no leito. (APPLETON; KINSELLA; QUASIM, 2015)

O uso de corticosteroides, que são prescritos para limitar a inflamação nas fases iniciais da infecção, pode induzir diretamente a atrofia e fraqueza muscular e o descondicionamento físico, decorrente do período de internação hospitalar e de convalescência, também concorre para tais desfechos. (LAU et al., 2005) Vale ressaltar que a desmielinização neuronal, que já havia sido descrita em pacientes com SARS-CoV pode contribuir com fraqueza muscular. (DING et al., 2003) Foi relatado ainda

rabdomiólise em pacientes infectados pelo SARS-CoV-2, todavia não está claro se essa complicação se deve ao dano muscular induzido pelo vírus ou pela reação autoimune secundária à doença. (HUSAIN et al., 2020)

Calcificação heterotópica e dor prolongada também foram referidas em pacientes com diagnóstico de SDRA submetidos à ventilação mecânica. (TANSEY et al., 2007) A ocorrência de osteonecrose e de redução de densidade óssea foram complicações observadas no sistema musculoesquelético em pacientes com SARS, apesar desses achados não terem sido relacionados com a doença em si, mas sim com as altas doses de corticoides utilizadas no seu manejo. (GRIFFITH, 2011) Esse conjunto de manifestações musculoesqueléticas é consequência, em grande parte, de longos períodos de hospitalização e, portanto, passíveis de serem encontrados em pacientes com COVID-19 que demandem internações de longa duração.

Por fim, outros aspectos também devem ser considerados quando se trata de pacientes hospitalizados por COVID-19, como déficits nutricionais relacionados à dificuldade na ingestão de alimentos, que em alguns casos ocorrem por sondas, ou ainda decorrentes de náusea, vômito ou diarreia, sintomas que vêm sendo relatados por pacientes com a doença. Todos esses fatores aumentam o risco para o declínio do sistema musculoesquelético. (BIASE et al., 2020)

Impacto da COVID-19 na funcionalidade e abordagem fisioterapêutica

O impacto da COVID-19 nas estruturas e funções dos diversos sistemas corporais vem sendo amplamente avaliado e debatido, entretanto, as informações sobre o quanto essas disfunções refletem no desempenho em Atividades de Vida Diária (AVD) e na participação

social são escassas. Sabe-se que essas limitações e restrições provavelmente serão somadas às atuais demandas por assistência fisioterapêutica, configurando um cenário pós-pandemia preocupante e desafiador para a organização dos sistemas de saúde e para a sociedade. (DEAN et al., 2020)

As limitações nas atividades e restrição da participação social secundárias às disfunções pós-COVID-19 podem ser compreendidas a partir de duas perspectivas. Por um lado, a doença cursa com sintomas que podem persistir após a recuperação da infecção, bem como sequelas motoras, respiratórias, cardiocirculatórias, neurológicas, cognitivas e emocionais. Tais aspectos acompanham o indivíduo após a alta hospitalar, limitando seu desempenho em AVD e comprometendo sua independência funcional, de modo que este precise de ajuda parcial ou total para realizar o autocuidado. Por outro lado, a despeito dos sintomas e sequelas causados pela doença infecciosa, soma-se ao cenário de demandas pós-COVID-19 os efeitos adversos da exposição prolongada à restrição de movimentos no leito hospitalar, à ventilação mecânica, aos efeitos colaterais de medicamentos e outras terapias. Nesse contexto, há aumento da incidência de confusão mental aguda, sarcopenia, incontinência urinária e infecção, disfagia, e outras complicações, relacionadas ao ambiente hospitalar e às condutas adotadas nesse nível de atenção.

Diante do elevado fluxo de pacientes que necessitam de internação para tratamento da fase aguda de COVID-19, juntamente à capacidade limitada de leitos hospitalares, em diversos países, os pacientes recebem alta, independentemente do seu estado físico-funcional. (BELLI et al., 2020) O'Brien e demais autores (2020) identificaram que as necessidades por cuidados relacionados à saúde física, psicológica e cognitiva persistem após a resolução clínica da doença e que quase 50% dos pacientes necessitarão de acompanhamento especializado de médio a longo prazo.

Em uma análise retrospectiva dos registros de pacientes avaliados na alta para casa, um terço dos pacientes evoluiram com baixa aptidão física e em 47,5% dos pacientes foi identificado comprometimento no desempenho das AVD. Esses resultados alertam para a demanda persistente por cuidados e reabilitação após a alta e a necessidade de equipes interdisciplinares em todos os níveis de atenção à saúde. (BELLI et al., 2020) Uma revisão sistemática dos resultados de epidemias de coronavírus anteriores destacou que 41% dos pacientes tiveram uma redução da capacidade aeróbia aos três meses pós-doença. (AHMAD; RATHORE, 2020) Problemas de tolerância ao exercício ou redução da capacidade das atividades diárias estão associados à fadiga (HALPIN et al., 2020), contribuindo para a redução do desempenho físico e capacidade para o trabalho.

Além das limitações para as AVD que garantem o autocuidado e a manutenção da vida prática, as repercussões da COVID-19 podem causar restrições na participação social em decorrência das disfunções físicas e mentais que persistem após a recuperação da doença. Entre os participantes de uma pesquisa na França, em que 56 indivíduos eram trabalhadores ativos antes de serem acometidos pela COVID-19, 38 (68%) haviam retornado ao trabalho em um tempo médio de 111 dias após a hospitalização (GARRIGUES et al., 2020), e dentre 32 pacientes pós-UTI de uma coorte no Reino Unido, 22 (69%) relataram novos problemas de mobilidade, autocuidado ou atividades usuais, entre 29 dias e 71 dias após alta hospitalar. (HALPIN et al., 2020)

Apesar da recomendação dos especialistas a favor da reabilitação após casos graves de infecção por COVID-19, vários fatores podem comprometer o encaminhamento ou a adesão à reabilitação, como a falta de orientação da equipe de saúde, a condição pré-infecção, que inclui sedentarismo e obesidade, a disponibilidade de serviços de reabilitação pulmonar, a dificuldade para

o deslocamento e acesso ao centro de reabilitação e a situação financeira dos pacientes. Há uma forte reivindicação sobre a necessidade de triagem e encaminhamento de pacientes que foram hospitalizados, especialmente em UTI para a reabilitação. (POLASTRI et al., 2020) A oferta desse serviço, portanto, deve acontecer de forma acessível, atrativa, simples e direcionada, para maximizar a probabilidade de aceitação e recuperação desses indivíduos.

Compreende-se que a reabilitação após o COVID-19 deve ser semelhante àquela fornecida para muitos pacientes assistidos em unidades de reabilitação que foram afetados por outras doenças ou lesões. Alguns podem apresentar várias sequelas associadas à doença viral e à permanência prolongada na UTI, possivelmente incluindo ventilação mecânica. Muitos terão morbidades preexistentes agravadas ou descompensadas, requerendo cuidados especializados e prolongados. Uma avaliação completa e um plano de tratamento individualizado e progressivo com enfoque na recuperação da função, envolvimento em atividades e o retorno à participação na sociedade ajudarão os pacientes a maximizarem sua qualidade de vida.

Ao longo da pandemia, o fisioterapeuta tem sido reconhecido como profissional fundamental para a recuperação e alta hospitalar, contribuindo para a redução da mortalidade e sequelas causadas pelas manifestações fisiopatológicas da doença e pela internação prolongada. Desse modo, é fundamental que as futuras pesquisas investiguem os impactos da COVID-19 na limitação de atividade e na restrição de participação nos indivíduos que se recuperam da doença, a fim de oferecer embasamento científico para avaliação e desenvolvimento de modelos de cuidados, bem como ferramentas que contemplem as expectativas e necessidades de saúde frente aos novos desafios. No cenário pós-pandemia que já se desenha, esse profissional exercerá papel-chave nos níveis primário e secundário de atenção à saúde no resgate da funcionalidade e promoção da qualidade de vida das pessoas.

Desafios para a oferta de atendimento de fisioterapia na atenção primária à saúde e o enfrentamento da pandemia de COVID-19

A pandemia de COVID-19 e suas sequelas imprimem ainda mais desafios, sobre os serviços de Fisioterapia, para o cumprimento de ações que envolvam promoção, prevenção e recuperação da população ao considerarmos os princípios de direito à saúde universal, equânime e integral. Cabe destacar que o Brasil instituiu desde 2012 uma Rede de Cuidados à Pessoa com Deficiência (RCPD), cujas ações de reabilitação em saúde devem ser transversais a diferentes pontos de cuidado, com vistas a garantir o acesso aos serviços desde a APS até a atenção hospitalar. (DUBOW; GARCIA; KRUG, 2018) Contudo, embora as necessidades de reabilitação em saúde tenham crescido, estudos são unânimes ao relatarem a fragilidade histórica da ampliação e organização de ações e serviços de reabilitação em saúde no Brasil (DUBOW; GARCIA; KRUG, 2018; CAETANO; SAMPAIO; COSTA, 2018; RODES et al., 2017) Para tanto, se apresenta como problema o modo como os sistemas de saúde garantirão o acesso ao cuidado dos usuários que se recuperaram dos efeitos agudos da COVID-19 e quais serão as demandas de reabilitação de médio e longo prazo.

A APS no Brasil possui papel estratégico para organização do SUS e deve contribuir para qualificar sua capacidade de resposta às necessidades sociais e de saúde vivenciadas pela população. À APS cabe organizar o escopo de suas práticas, a fim de garantir o primeiro contato dos usuários na rede de serviços, a longitudinalidade, a integralidade e a coordenação do cuidado. Somado a esses atributos, o processo de trabalho deve respeitar a orientação familiar, comunitária e a competência cultural. (BRASIL, 2017; STARFIELD, 2002) De acordo com o Ministério da Saúde (MS), até junho de 2020, 75% da população brasileira era coberta

pelas equipes do nível primário evidenciando, portanto, capilarização dos serviços por todo território nacional (BRASIL, 2020c) e revelando o potencial estratégico do país para o enfrentamento da pandemia da COVID-19. (SARTI et al., 2020) O nível primário tem sido apontado como o primeiro contato dos usuários com casos leves e moderados da COVID-19 (DUNLOP et al., 2020), bem como a identificação dos casos mais graves que devem ser encaminhados para os serviços especializados. (BRASIL, 2020b)

Na APS, destaca-se o papel estratégico do Núcleo Ampliado de Saúde da Família e Atenção Básica (NASF-AB), no qual há inserção do fisioterapeuta e cujo propósito visa expandir a oferta de ações, qualificar práticas e buscar a resolutividade do cuidado. (BRASIL, 2008, 2017) No contexto da pandemia, compete a esse profissional prevenir agravos, promover saúde e reabilitar os usuários com sequelas da COVID-19. Ressalta-se que as ações de prevenção e promoção não são específicas da categoria, pois compõem saberes e práticas do campo, compartilhadas entre os distintos membros das equipes da APS. (CAMPOS; DOMITTI, 2007) Nesse sentido, o MS elenca como possibilidades de atuação: estabelecer e divulgar orientações para a prevenção, o controle e a mitigação da transmissão da COVID-19 com informações sobre a doença, higiene das mãos, etiqueta respiratória e medidas de proteção individuais e coletivas com recomendação de isolamento domiciliar. (BRASIL, 2020a)

Do ponto de vista da reabilitação, é sabido que a lógica do NASF-AB, na qual o profissional da Fisioterapia atua, é singular em relação às práticas assistenciais operadas nos serviços de atenção especializada. O fisioterapeuta cumpre um papel fundamental para a produção do cuidado na APS, atuando no controle de risco, em intervenções coletivas para controle dos fatores que podem conduzir ao adoecimento, e também no controle de danos, delineado por intervenções individuais. (BISPO JÚNIOR, 2010)

No contexto da pandemia, essa perspectiva deve ser mantida e qualificada para permear a busca pela recuperação dos distúrbios cinético-funcionais dos sujeitos acometidos pela COVID-19. É possível ainda, a realização do apoio matricial para demandas vinculadas ao movimento humano e articulação com os serviços da rede para pactuação de fluxos e monitoramento dos casos. (BARROS et al., 2015; BRASIL, 2014; OLIVEIRA et al., 2020; PORTELA; GRABOIS; TRAVASSOS, 2020)

Atenção especial deve ser empreendida no cuidado domiciliar para usuários restritos ao leito ou com comprometimento da funcionalidade. Nesse cenário, deve-se orientar os familiares, com atividades que possam ser realizadas, utilizando inclusive os objetos do cotidiano. A produção de materiais educativos impressos ou por mídias digitais revela-se com uma ferramenta potencialmente favorável às limitações impostas. Da mesma forma, o telessaúde e suas possibilidades contribuem para o acesso, a vinculação e a vigilância dos casos com comprometimento da funcionalidade decorrente da COVID-19. (ASSOBRAFIR, 2020; FALVEY; KRAFFT; KORNETTI, 2020; LOZANNO et al., 2020) Destaca-se, também, a importância dos serviços de base comunitária – domiciliar e ambulatorial –, já que a maioria das pessoas que recebe alta hospitalar pós-COVID-19 não terá acesso a serviços ambulatoriais especializados de fisioterapia oriundos de serviços públicos. (SMITH et al., 2020)

Na literatura internacional, foram identificados vários desafios para a oferta de atendimentos de fisioterapia na fase pós-hospitalar da COVID-19. Esses incluíam a escassez de profissionais fisioterapeutas nos serviços públicos e privados (LOZANNO et al., 2020), além de questões de saúde e segurança dos profissionais no trabalho (LOZANNO et al., 2020; SHEERY, 2020;) Ademais, foram também elencadas outras dificuldades, tais como o fechamento de serviços com redução do acesso ao tratamento (MINGHELLI et al., 2020; FALVEY; KRAFFT; KORNETTI, 2020), a necessidade de treinamento

dos profissionais (SHEERY, 2020), mudanças organizacionais (AMATYA; KHAN, 2020; SIMONELLI et al., 2020) e a adoção de novas práticas de saúde, a exemplo da telereabilitação. (LOZANNO et al., 2020)

No Brasil, alguns desafios crônicos da oferta de atenção em Fisioterapia se apresentam ainda mais latentes no cenário da pandemia de COVID-19. Nos documentos normativos do SUS, as diretrizes que norteiam as atribuições dos fisioterapeutas nos NASF-AB ainda estão centradas em concepções que remetem direcionalidade das práticas de saúde que, de certa forma, privilegiam o componente da reabilitação física, secundarizando múltiplas potencialidades de atuação profissional na prevenção e na promoção da saúde.

Somado a isso, a mudança no financiamento da APS, mediante a Portaria nº 2.979/2019, que instituiu o Programa Previne Brasil, coloca em risco a manutenção dos núcleos de apoio, dada a não garantia de recursos para o NASF-AB, enquanto componente de ação estratégica da APS. Isso, consequentemente, ameaça o acesso da população às distintas categorias profissionais que compõem este arranjo organizacional, incluindo fisioterapeutas. (BRASIL, 2019; SETA; OCKÉ-REIS; RAMOS, 2020) Ao considerarmos a demanda reprimida pelas condições crônicas, além da necessidade de resposta ao novo quadro epidemiológico, imposto pela pandemia, não garantir aporte financeiro para custeio do NASF-AB enquanto ação estratégica pode resultar na desassistência de parte da população e impossibilitar a APS de atuar no enfrentamento da pandemia. (MEDINA et al., 2020)

Outros estudos identificaram entraves relacionados a precárias condições de trabalho reveladas por fragilização dos vínculos, falta de materiais para atividades técnico-pedagógicas, falta de insumos, transporte limitado ou mesmo ausente para deslocamento de fisioterapeutas em territórios remotos ou de difícil

acesso. (BISPO JÚNIOR; MOREIRA, 2018) Somado a isso, podem ser também elencados a educação permanente insuficiente e inadequada (BISPO JÚNIOR; MOREIRA, 2017), a frágil retaguarda assistencial de reabilitação na rede locorregional para atender à demanda (NASCIMENTO et al., 2018), a necessidade de aprimorar o desenvolvimento da prática baseada em evidências (SCHNEIDER; PEREIRA; FERRAZ, 2018), a falta de informatização, de recursos tecnológicos e de capacitação das equipes sobre COVID-19, bem como a fragilidade na oferta dos equipamentos de proteção necessários. (BOUSQUAT et al., 2020)

Em vários cenários, a pandemia de COVID-19 gerou desafios relativos à necessidade de mudanças organizacionais nos serviços de saúde. Na Itália, por exemplo, as mudanças incluíram desde a redefinição de papéis entre os profissionais à dinâmica dos agendamentos nos serviços, incluindo turnos de trabalho e redefinição de protocolos de atendimentos fisioterapêuticos. (SIMONELLI et al., 2020) No campo da saúde e segurança do trabalho, estudos ratificam que a profissão de Fisioterapia é uma das mais vulneráveis à contaminação pela COVID-19. (LOZANNO et al., 2020; BOUSQUAT et al., 2020) Como alternativa, foram observadas mudanças nos meios e instrumentos de trabalho em reabilitação. Na Espanha, foi identificado o emprego de Tecnologias de Informação e Comunicação (TICs), com uso de telefone para monitoramento de pacientes, da prescrição de tratamentos digitalizada, da realização de vídeos explicativos, do tratamento por videoconferência síncrona e do teleatendimento em Fisioterapia. (LOZANNO et al., 2020)

A previsão de aumento na demanda por reabilitação significa que a capacidade de fornecer reabilitação precisa ser ampliada. Isso não será alcançado somente treinando mais especialistas ou desenvolvendo ferramentas tecnológicas distantes da realidade clínica e social da prática e dos usuários. Será necessária uma

força de trabalho de reabilitação mais diversa para atender a esse desafio, usando a capacidade e habilidades de diferentes setores além das organizações de saúde. A telessaúde configura-se como uma grande oportunidade para os serviços de saúde e de assistência social transformarem a forma como oferecem a reabilitação, redesenhando as trajetórias do paciente entre o hospital e sua casa. (BIASE, 2020)

As ferramentas para a realização de ações de telessaúde compreendem *softwares*, plataformas digitais e aplicativos que possibilitam teleconsulta, telediagnóstico, telemonitoramento e telerreabilitação que são disponibilizados por serviços e profissionais de saúde de forma remota. Nesse contexto, esses recursos são utilizados principalmente em duas vertentes:

a. para diagnóstico, vigilância e monitoramento dos casos suspeitos, confirmados e recuperados de COVID-19 que necessitam de reabilitação após a fase aguda (DANTAS; BARRETO; FERREIRA, 2020; SIRE et al., 2020); e
b. para a manutenção e continuidade de tratamentos e intervenções que estavam em andamento previamente à pandemia. (BORG; STAM, 2020; NEGRINI et al., 2020)

Sendo assim, tais ferramentas têm exercido papel complementar, porém fundamental no enfrentamento da pandemia de COVID-19. (IANNACCONE et al., 2020) Pesquisadores têm se preocupado com outras condições de saúde que requerem reabilitação e sofreram o impacto indireto da pandemia interrompendo a reabilitação. Boldrini e demais autores (2020) destacaram a importância da adoção, sempre que possível, de modalidades alternativas para a oferta de atendimento. Eles apontaram que os serviços de reabilitação ambulatorial e domiciliar se organizaram para garantir o atendimento a pessoas com sequelas de diferentes origens, que se não tratados podem levar à incapacidade de longo

prazo ou permanente. Os autores sugerem que as opções de teleatendimento devem ser consideradas para adiar os tratamentos presenciais ao mesmo tempo em que mantêm a relação terapêutica. (BOLDRINI et al., 2020)

Em geral, o uso da telessaúde tem apresentado bons resultados em desfechos clínico-funcionais, bem como tem atendido satisfatoriamente as expectativas dos pacientes diante do tratamento, sendo uma ferramenta importante a ser incorporada na prática clínica do fisioterapeuta. Entretanto, Dantas, Barreto e Ferreira (2020) alertam para as questões de segurança dos dados, da falta de regulamentação específica e sobre a necessidade de capacitar os profissionais e pacientes para o uso dessa tecnologia. Além disso, existe o risco de segregação e intensificação das desigualdades sociais devido ao acesso restrito aos equipamentos e rede de internet. Autores chamam a atenção para o fato de que o telessaúde pode não ser viável para todos os usuários como opção exclusiva ao considerarmos questões socioeconômicas ou necessidades especiais. (FALVEY; KRAFFT; KORNETTI, 2020) É fundamental que haja esforços no sentido de adaptar e verificar novos modos de oferecer reabilitação incluindo o uso de recursos *on-line* e digitais, entretanto, é preciso considerar que pessoas mais velhas tendem a ter menor alfabetização digital, perdas sensoriais e/ou deficiência cognitiva o que pode intensificar as desigualdades.

Considerações finais

O impacto no desempenho funcional decorrente das repercussões clínicas da infecção pelo SARS-CoV-2 traz um grande desafio para a oferta de atendimento de Fisioterapia. Observou-se que boa parte da produção científica era composta por textos opinativos, consenso de especialistas e orientações normativas baseadas em recomendações institucionais. Nesse sentido, torna-se necessário

fomentar a condução de uma série de estudos mais robustos sobre o prognóstico e a sobrevida desses pacientes, além de pesquisas que avaliem o efeito das diferentes intervenções fisioterapêuticas sobre a funcionalidade. Ademais, também carecem de maior análise as questões voltadas para a pesquisa no campo do planejamento e gestão de serviços de reabilitação para COVID-19, incluindo estudos sobre as demandas por serviços de fisioterapia que considerem a necessária ampliação da oferta no SUS.

É inegável que a pandemia de COVID-19 modificou a forma como vivemos, cuidamos e trabalhamos, e o processo de reabilitação deve se adaptar a uma nova organização e gestão de cuidado e assistência à saúde. Mesmo quando a reabilitação presencial for possível, é provável que parte dessa assistência possa acontecer de modo remoto para ampliar o acesso aos recursos fisioterapêuticos com maior frequência, otimizando os ganhos funcionais. Como perspectiva, apresenta-se a possibilidade de orientar os serviços de Fisioterapia em práticas de atenção inovadoras capazes de responder às necessidades de saúde da população.

Referências

AHMAD, I.; RATHORE, F. A. Neurological manifestations and complications of COVID-19: A literature review. *Journal of Clinical Neuroscience*, Melbourne, v. 77, p. 8-12, 2020. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jocn.2020.05.017. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7200361/pdf/main.pdf. Acesso em: 3 set. 2020.

ALHAZZANI, W. *et al.* Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Intensive Care Medicine*, New York, v. 46, n. 5, p. 854-887, 2020. DOI: 10.1007/s00134-020-06022-5. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7101866/pdf/134_2020_Article_6022.pdf. Acesso em: 29 ago. 2020.

AMATYA, B.; KHAN, F. Rehabilitation Response in Pandemics. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*, Baltimore,v. 99, n. 8, p. 663-668. 2020.

APPLETON, R. T.; KINSELLA, J.; QUASIM, T. The incidence of intensive care unit-acquired weakness syndromes: A systematic review. *Journal of the Intensive Care Society*, London, v. 16, n. 2, p. 126-136, 2015.

ASADI-POOYA, A. A.; SIMANI, L. Central nervous system manifestations of COVID-19: A systematic review. *Journal of the Neurological Sciences*, Amsterdam, v. 413, p. 116832, 2020. DOI: 10.1016/j.jns.2020.116832. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7151535/pdf/main.pdf. Acesso em: 3 set. 2020.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE FISIOTERAPIA RESPIRATÓRIA – ASSOBRAFIR. *Recomendações para a atuação dos fisioterapeutas no âmbito da atenção primária à saúde (APS) de pacientes suspeitos ou diagnosticados com COVID-19*. [São Paulo], 2020.

BARROS, J. O. *et al.* Estratégia do apoio matricial: a experiência de duas equipes do Núcleo de a poio à saúde da família (NASF) da cidade de São Paulo, Brasil. *Ciência & Saúde Coletiva*, Rio de Janeiro, v. 20, n. 9, p. 2847-2856, 2015.

BATTAGLINI, D. *et al.* Chest physiotherapy: An important adjuvant in critically ill mechanically ventilated patients with COVID-19. *Respiratory Physiology & Neurobiology,* Amsterdam, v. 282, p. 103529, 2020. DOI: 10.1016/j.resp.2020.103529. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1569904820301877. Acesso em: 8 set. 2020.

BELLI, S. *et al.* Low physical functioning and impaired performance of activities of daily life in COVID-19 patients who survived the hospitalisation. *The European Respiratory Journal*, Sheffield, v. 56, n. 4, 2020. DOI: https://doi.org/10.1183/13993003.02096-2020. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7411272/pdf/ERJ-02096-2020.pdf. Acesso em: 3 set. 2020.

BERGER, J. R. COVID-19 and the nervous system. *Journal of Neurovirology*, Houndmills, v. 26, n. 2, p. 143-148, 2020. https://doi.org/10.1007/s13365-020-00840-5. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7245181/pdf/13365_2020_Article_840.pdf. Acesso em: 7 set. 2020.

BIASE, S. *et al.* The COVID-19 rehabilitation pandemic. *Age and Ageing*, Oxford, v. 49, n. 5, p. 696-700, 2020. DOI: https://doi.org/10.1093/ageing/afaa118. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7314277/pdf/afaa118.pdf. Acesso em: 25 ago. 2020.

BISPO JÚNIOR, J. P. Fisioterapia e saúde coletiva: desafios e novas responsabilidades profissionais. *Ciência & Saúde Coletiva*, Rio de Janeiro, v. 15, supl. 1, p. 1627-36, 2010.

BISPO JÚNIOR, J. P.; MOREIRA, D. C. Educação permanente e apoio matricial: formação, vivências e práticas dos profissionais dos Núcleos de Apoio à Saúde da Família e das equipes apoiadas. *Cadernos de Saúde Pública*, Rio de Janeiro, v. 33, n. 9, 2017.

BISPO JÚNIOR, J. P.; MOREIRA, D. C. Núcleos de apoio à saúde da família: concepções, implicações e desafios para o apoio matricial. *Trabalho, Educação e Saúde*, Rio de Janeiro, v. 16 n. 2, p. 683-702, maio/ago. 2018.

BOLDRINI, P. *et al.* First impact of COVID-19 on services and their preparation "Instant paper from the field" on rehabilitation answers to the COVID-19 emergency. *European Journal of Physical and Rehabilitation Medicine*, Torino, v. 56, n. 3, p. 319-322, 2020. DOI: 10.23736/S1973-9087.20.06303-0. Disponível em: https://www.minervamedica.it/en/getfreepdf/T3VvKzVtZzFzUnpDU3MwMlo2TGF6aTgxZCtPVGpwVjNZcTBFakF1UXZvSjZleG5ya242RVpNQTk1Q0MwUTFqZw%253D%253D/R33Y2020N03A0319.pdf. Acesso em: 4 set. 2020.

BOLES, J. M. *et al.* Weaning from mechanical ventilation. *The European Respiratory Journal*, Sheffield, v. 29 n. 5, p. 1033-1056, 2007. DOI: https://doi.org/10.1183/09031936.00010206. Disponível em: https://erj.ersjournals.com/content/erj/29/5/1033.full.pdf. Acesso em: 8 set. 2020

BORG, K.; STAM, H. Covid-19 and Physical and Rehabilitation Medicine. *Journal of Rehabilitation Medicine*. Uppsala, SWE, v. 52, n. 4, 2020. DOI: 10.2340/16501977-2679. Disponível em: https://www.medicaljournals.se/jrm/content/html/10.2340/16501977-2679. Acesso em: 5 set. 2020.

BOUSQUAT, A. *et al.* (coord.). *Desafios da Atenção Básica no enfrentamento da pandemia da COVID-19 no SUS*. Relatório de Pesquisa. Rio de Janeiro: Rede de Pesquisa em APS Abrasco, ago. 2020. Disponível em: https://redeaps.org.br/wp-content/uploads/2020/08/Relato%CC%81rioDesafiosABCovid19SUS.pdf. Acesso em: 15 set. 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria GM nº 154, de 24 de janeiro de 2008. Cria os Núcleos de Apoio à Saúde da Família – NASF. *Diário Oficial da União*: seção 1, Brasília, DF, p. 38-42, mar. 2008.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 1.565, de 18 de junho de 2020. Estabelece orientações gerais visando à prevenção, ao controle e à mitigação da transmissão da COVID-19, e à promoção da saúde física e mental da população brasileira, de forma a contribuir com as ações para a retomada segura das atividades e o convívio social seguro. *Diário Oficial da União*: seção 1, Brasília, DF, n. 116, p. 64, 19 jun. 2020a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 2.436, de 21 de setembro de 2017. Aprova a Política Nacional de Atenção Básica, estabelecendo a revisão de diretrizes para a organização da Atenção Básica, no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). *Diário Oficial da União*: seção 1, Brasília, DF, n. 183, p. 68, 22 set. 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 2.979, de 12 de novembro de 2019. Institui o Programa Previne Brasil, que estabelece novo modelo de financiamento de custeio da Atenção Primária à Saúde no âmbito do Sistema Único de Saúde, por meio da alteração da Portaria de Consolidação nº 6/GM/MS, de 28 de setembro de 2017. *Diário Oficial da União*: seção 1, Brasília, DF, n. 220, p. 97, 13 nov. 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Primária à Saúde. *Protocolo do Manejo Clínico do Coronavírus (COVID-19) na Atenção Primária à Saúde (APS)*. Brasília, DF, 2020b. Disponível em: http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2020/marco/24/20200323-ProtocoloManejo-ver05.pdf. Acesso em: 7 set. 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. *Núcleo de Apoio à Saúde da Família*. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2014. (Cadernos de Atenção Básica, n. 39).

BRASIL. Ministério Da Saúde. Secretaria de Atenção Primária à Saúde. Departamento de Saúde da Família. *Histórico de cobertura da saúde da atenção básica*. Brasília, DF: Ministério da Saúde 2020c. Disponível em: https://egestorab.saude.gov.br/paginas/acessoPublico/relatorios/relHistoricoCoberturaAB.xhtml;jsessionid=I9Mt+R4qOoNjcTPaISErRzF5. Acesso em: 7 set. 2020.

CAETANO, L. A.; SAMPAIO, R. F., COSTA, L. A. A expansão dos serviços de reabilitação no SUS à luz do arcabouço normativo federal. *Revista de Terapia Ocupacional da Universidade de São Paulo*, São Paulo, v. 29, n. 3, p. 195-203, set./dez. 2018.

CAMPOS, G. W. S.; DOMITTI, A. C. Apoio matricial e equipe de referência: uma metodologia para gestão do trabalho interdisciplinar em saúde. *Cadernos de Saúde Pública*, Rio de Janeiro, v. 23, n. 2, p. 399-407, fev. 2007.

CHERRY, J. D.; KROGSTAD, P. SARS: the first pandemic of the 21st century. *Pediatric Research*, Basel, v. 56, n. 1, p. 1-5, July 2004. DOI: 10.1203/01.PDR.0000129184.87042.FC. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3329048/09 . Acesso em: 9 set. 2020.

CIPOLLARO, L. *et al.* Musculoskeletal symptoms in SARS-CoV-2 (COVID-19) patients. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*, London, v. 15, n. 178, p. 1-7, 2020.

DANTAS, L. O; BARRETO, R. P. G.; FERREIRA, C. H. J. Digital physical therapy in the COVID-19 pandemic. *Brazilian Journal of Physical Therapy*, São Carlos, v. 24, n. 5, p. 381-383, 2020. DOI: https://doi.org/10.1016/j.bjpt.2020.04.006. Disponível em: http://www.rbf-bjpt.org.br/en-pdf-S1413355520304020. Acesso em: 7 set. 2020.

DEAN, E. et al. Translating COVID-19 Evidence to Maximize Physical Therapists' Impact and Public Health Response. Physical Therapy, Alexandria, v. 100, n. 9, p. 1458-1464. DOI: doi.org/ 10.1093/ptj/pzaa115. Disponível em: https://academic.oup.com/ptj/article/100/9/1458/5862054. Acesso em: 8 set. 2020.

DING, Y. *et al.* The clinical pathology of severe acute respiratory syndrome (SARS): a report from China. *The Journal of Pathology*, London, v. 200, n. 3, p. 282-289, July 2003.

DOCHERTY, A. B. *et al.* Features of 20 133 UK patients in hospital with COVID-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study *BMJ*, London, v. 369, p. m1985, 2020. DOI: https://doi.org/10.1136/bmj.m1985. Disponível em: https://www.bmj.com/content/bmj/369/bmj.m1985.full.pdf. Acesso em: 8 set. 2020.

DUBOW, C.; GARCIA, E. L.; KRUG, S. B. F. Percepções sobre a Rede de Cuidados à Pessoa com Deficiência em uma Região de Saúde. *Saúde Debate*, Rio de Janeiro, v. 42, n. 117, p. 455-467, abr./jun. 2018.

DUNLOP, C. *et al.* The coronavirus outbreak: the central role of primary care in emergency preparedness and response. *BJGP Open*, London, v. 4, n. 1, 2020. DOI: https:// doi.org/10.3399/bjgpopen20X101041. Disponível em: https://bjgpopen.org/content/bjgpoa/4/1/bjgpopen20X101041.full.pdf. Acesso em: 29 ago. 2020.

FALVEY, J. R.; KRAFFT, C.; KORNETTI, D. The Essential Role of Home- and Community-Based Physical Therapists During the COVID-19 Pandemic. *Physical Therapy*, Alexandria, VA, v. 100, n. 7, p. 1058-1061, 2020.

FAN, E. *et al.* An Official American Thoracic Society/European Society of Intensive Care Medicine/Society of Critical Care Medicine Clinical Practice Guideline: Mechanical Ventilation in Adult Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, New York, v. 195, n. 9, p. 1253-1263, 2017. DOI: 10.1164/rccm.201703-0548ST. Disponível em: https://www.atsjournals.org/doi/pdf/10.1164/rccm.201703-0548ST. Acesso em: 25 ago. 2020.

FANG, D. SARS: facts and considerations of the orthopaedic community. *Journal of Orthopaedic Surgery*, Hong Kong, v. 1, n. 1, p. 3-5, June 2003.

FERINI-STRAMBI, L.; SALSONE, M. COVID-19 and neurological disorders: are neurodegenerative or neuroimmunological diseases more vulnerable? *Journal of Neurology*, New York, 2020. DOI: https://doi.org/10.1007/s00415-020-10070-8, Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7372546/pdf/415_2020_Article_10070.pdf. Acesso em: 6 set. 2020.

FRIJA-MASSON, J. *et al.* Functional characteristics of patients with SARS-CoV-2 pneumonia at 30 days post infection. *The European Respiratory Journal*, Copenhagen, v. 56, n. 2, p. 2001754, 2020. https://doi.org/10.1183/13993003.01754-2020. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7301832/pdf/ERJ-01754-2020.pdf. Acesso em: 9 set. 2020.

GARRIGUES, E. *et al.* Post-discharge persistent symptoms and health-related quality of life after hospitalization for COVID-19. *The Journal of Infection*, London, 2020. DOI:10.1016/j.jinf.2020.08.029. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7445491/pdf/main.pdf. Acesso em: 8 set. 2020.

GHANNAM, M. *et al.* Neurological involvement of coronavirus disease 2019: a systematic review. *Journal of Neurology*, Berlin, 2020. DOI: https://doi.org/10.1007/s00415-020-09990-2. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7304377/. Acesso em: 5 set. 2020.

GRIFFITH, James. Musculoskeletal Complications of Severe Acute Respiratory Syndrome. *Seminars in Musculoskeletal Radiology*, New York, v. 15, n. 5, p. 554-560, 2011. DOI: 10.1055/s-0031-1293500. Disponível em: https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0031-1293500. Acesso em: 5 set. 2020.

GUÉRIN, C. *et al.* Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. *The New England Journal of Medicine*, Boston, v. 368, n. 23, p. 2159-2168, 2013.

HALPIN, S. J. *et al.* Postdischarge symptoms and rehabilitation needs insurvivors of COVI-19 infection: A crossectional evaluation. *Journal of Medical Virology*, New York, 2020. DOI: 10.1002/jmv.26368. Disponível em: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/jmv.26368 . Acesso em: 29 ago. 2020.

HERRIDGE, M. S. *et al.* Functional disability 5 years after acute respiratory distress syndrome. *The New England Journal of Medicine*, Boston, v. 364, n. 14, p. 1293-1304, 2011. DOI: 10.1056/NEJMoa1011802. Disponível em: https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1011802?articleTools=true. Acesso em: 3 set. 2020.

HEYDARI, K. *et al.* Clinical and paraclinical characteristics of COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *MedRxiv*, [*s. l.*], 2020. Disponível em: https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.26.20044057v. Acesso em: 27 abr. 2020.

HODGSON, C. L. *et al.* Expert consensus and recommendations on safety criteria for active mobilization of mechanically ventilated critically ill adults. *Critical Care*, London, v. 18, n. 6, p. 658, 2014. DOI: 10.1186/s13054-014-0658-y. Disponível em: https://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13054-014-0658-y. Acesso em: 2 set. 2020.

HUSAIN, R. *et al.* Rhabdomyolysis as a manifestation of a severe case of COVID-19: A case report. *Radiology Case Reports*, Seattle, v. 15, n. 9, p. 1633-1637, 2020. DOI: 10.1016/j.radcr.2020.07.003. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7340044/pdf/main.pdf. Acesso em: 5 set. 2020.

IANNACCONE, S. *et al*. Role of Rehabilitation Department for Adult Individuals With COVID-19: The Experience of the San Raffaele Hospital of Milan. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, Philadelphia, v. 101, n. 9, p. 1656-1661, 2020. DOI: https://doi.org/10.1016/j.apmr.2020.05.015. Disponível em: https://www.archives-pmr.org/article/S0003-9993(20)30365-8/fulltext. Acesso em: 7 set. 2020

KALIRATHINAM, D.; GURUCHANDRAN, R.; SUBRAMANI, P. Comprehensive physiotherapy management in covid-19 – a narrative review. *Scientia Medica*, Porto Alegre, v. 30, n. 1, p. 38030, 2020. DOI: 10.15448/1980-6108.2020.1.38030. Disponível em: https://revistaseletronicas.pucrs.br/ojs/index.php/scientiamedica/article/view/38030/19715. Acesso em: 22 ago. 2020.

LAU, H. M. C. *et al.* The impact of sever acute respiratory syndrome on the physical profile and quality of life. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, Philadelphia, v. 86, n. 6, 1134-1140, June 2005.

LAZZERI, M. *et al.* Respiratory physiotherapy in patients with COVID-19 infection in acute setting: a Position Paper of the Italian Association of Respiratory Physiotherapists (ARIR). *Monaldi Archives for Chest Disease*, Pavia, v. 90, n. 1, 2020. DOI:10.4081/monaldi.2020.1285. Disponível em: https://www.monaldi-archives.org/index.php/macd/article/view/1285/1003 Acesso em: 1 set. 2020.

LECHIEN, J. R. *et al.* Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *European Archives of Oto-rhino-laryngology*, Heidelberg, v. 277, n. 8, p. 2251-2261, 2020. DOI: 10.1007/s00405-020-05965-1. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7134551/pdf/405_2020_Article_5965.pdf. Acesso em: 5 set. 2020.

LEONARDI, M.; PADOVANI, A.; MCARTHUR, J. C. Neurological manifestations associated with COVID-19: a review and a call for action. *Journal of Neurology*, New York, v. 267, n. 6, p. 1573-1576, 2020. DOI: https://doi.org/10.1007/s00415-020-09896-z. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7238392/pdf/415_2020_Article_9896.pdf. Acesso em: 7 set. 2020.

LOZANNO, R. R. *et al.* La fisioterapia española en tiempos de pandemia de la COVID-19. *Fisioterapia*, Madrid, v. 42, n. 4, p. 224-225, luglio/agosto 2020.

MADJID, M *et al.* Potential Effects of Coronaviruses on the Cardiovascular System: A Review. *JAMA Cardiology*. Chicago, v. 5, n. 7, p. 831-840, 2020. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.1286. Disponível em: https://jamanetwork.com/journals/jamacardiology/fullarticle/10.1001/jamacardio.2020.1286. Acesso em: 7 set. 2020.

MEDINA, M. G. *et al.* Atenção primária à saúde em tempos de COVID-19: o que fazer? *Cadernos de Saúde Pública*, Rio de Janeiro, v. 36, n. 8, jun. 2020. Disponível em: http://cadernos.ensp.fiocruz.br/csp/artigo/1140/atencao-primaria-a-saude-em-tempos-de-COVID-19-o-que-fazer. Acesso em: 29 ago. 2020.

MINGHELLI, B. *et al.* Physiotherapy services in the face of a pandemic. *Revista da Associação Médica Brasileira*, São Paulo, v. 66, n. 4, p. 491-497, abr. 2020.

MONTALVAN, V. *et al.* Neurological manifestations of COVID-19 and other coronavirus infections: A systematic review. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, Amsterdam, v. 194, July 2020. 105921 DOI: https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2020.105921. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S030384672030264X?via%3Dihub. Acesso em: 20 ago. 2020.

NASCIMENTO, C. M. B. *et al.* Configurações do processo de trabalho em núcleos de apoio à saúde da família e o cuidado integral. *Trabalho, Educação e Sa*úde, Rio de Janeiro, v. 16, n. 3, p. 1135-1156, dez. 2018.

NEEDHAM, D. M. *et al.* Core Outcome Measures for Clinical Research in Acute Respiratory Failure Survivors. An International Modified Delphi Consensus Study. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, New York, v. 196, n. 9, p. 1122-1130, 2017.

NEGRINI, S. *et al.* Telemedicine from research to practice during the pandemic "Instant paper from the field" on rehabilitation answers to the COVID-19 emergency. *European Journal of Physical and Rehabilitation Medicine*, Torino, v. 56 n. 3, p. 327-30, 2020. DOI: 10.23736/S1973-9087.20.06331-5. Disponível em: https://www.minervamedica.it/en/getfreepdf/aW9TUWJLNlhqTDdkY1lVakJodzZTMUo3ZEE1cWFVSWN1TE1CbmtSRnFlZ1Q0ak5kSXZlSExJMXlEeWtvSi93MQ%253D%253D/R33Y2020N03A0327.pdf. Acesso em: 29 ago. 2020.

O'BRIEN, H. *et al.* An integrated multidisciplinary model of COVID-19 recovery care. *Irish Journal of Medical Science*, [*s. l.*], 2020. DOI: https://doi.org/10.1007/s11845-020-02354-9. Disponível em: https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs11845-020-02354-9. Acesso em: 25 ago. 2020.

OLIVEIRA, E. T. de *et al.* A prática do núcleo de apoio à saúde da família do Recife no enfrentamento à pandemia COVID-19. *APS em Revista*, Belo Horizonte, v. 2, n. 2, p. 142-150, 9 jun. 2020.

PINZON, R.T. *et al.* Neurologic Characteristics in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Neurology*, Lausanne, v. 11, p. 565, 2020. DOI: 10.3389/fneur.2020.00565. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7273516/pdf/fneur-11-00565.pdf. Acesso em: 5 set. 2020.

POLASTRI, M. *et al.* COVID-19 and pulmonary rehabilitation: preparing for phase three. *The European Respiratory Journal*, Copenhagen, v. 55, n. 6, 2020. DOI: https://doi.org/10.1183/13993003.01822-2020. Disponível em: https://erj.ersjournals.com/content/55/6/2001822. Acesso em: 7 set. 2020.

PORTELA, M. C.; GRABOIS, V.; TRAVASSOS, C. Matriz linha de cuidado COVID-19 na rede de atenção à saúde. *Observatório COVID-19*, [Rio de Janeiro], 2020.

RIGHETTI, R. F. *et al.* Physiotherapy Care of Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) - A Brazilian Experience. *Clinics*, São Paulo, v. 75, 2020. DOI: 10.6061/clinics/2020/e2017. Disponível em: https://www.clinicsjournal.com/wp-content/uploads/articles_xml/1807-5932-clin-75-e2017/1807-5932-clin-75-e2017.pdf. Acesso em: 20 ago. 2020.

RODES, C. H. *et al.* O acesso e o fazer da reabilitação na Atenção Primária à Saúde. *Fisioterapia e Pesquisa*, São Paulo, v. 24, n. 1, p. 74-82. 2017.

SARTI, T.D. *et al.* Qual o papel da Atenção Primária à Saúde diante da pandemia provocada pela COVID-19? *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, Brasília, DF, v. 29, n. 2, p. e2020166, 2020.

SCHMIDT, G. A. *et al.* Liberation From Mechanical Ventilation in Critically Ill Adults: Executive Summary of an Official American College of Chest Physicians/American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *Chest*, New York, v. 151, n. 1, p. 160-165, 2017. DOI: https://doi.org/10.1016/j.chest.2016.10.037. Disponível em: https://journal.chestnet.org/action/showPdf?pii=S0012-3692%2816%2962325-5. Acesso em: 3 set. 2020.

SCHNEIDER, L. R.; PEREIRA, R. P. G.; FERRAZ, L. A prática baseada em evidência no contexto da Atenção Primária à Saúde. *Saúde Debate*, Rio de Janeiro, v. 42, n. 118, p. 594-605, set. 2018.

SERRANO-CASTRO, P. J. *et al.* Influencia de la infección SARS-CoV-2 sobre enfermedades neurodegenerativasy neuropsiquiátricas: ¿una pandemia demorada? *Neurología*, Barcelona, v. 35, n. 4, p. 245-251, 2020. DOI: https://doi.org/10.1016/j.nrl.2020.04.002. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7164900/pdf/main.pdf. Acesso em: 27 ago. 2020.

SETA, M. H.; OCKÉ-REIS, C. O.; RAMOS, A. L. P. *Programa Previne Brasil: O ápice das ameaças à Atenção Primária à Saúde? Ciência & Saúde Coletiva*, Rio de Janeiro, mar. 2020. Disponível em: http://www.cienciaesaudecoletiva.com.br/artigos/programa-previne-brasil-o-apice-das-ameacas-a-atencao-primaria-a-saude/17535?id=17535. Acesso em: 23 ago. 2020.

SHEERY, L. M. Considerations for Postacute Rehabilitation for Survivors of COVID-19. *JMIR Public Health Surveill*, Toronto, v. 6, n. 2, p. 19462, 2020.

SHI, Y. *et al.* An overview of COVID-19. *Journal of Zhejiang University-Science B*, Hangzhou, v. 21, p. 343-360, 2020. DOI: https://doi.org/10.1631/jzus.B2000083. Disponível em: https://link.springer.com/article/10.1631/jzus.B2000083. Acesso em: 27 ago. 2020.

SIMONELLI, C. *et al*. How the COVID-19 infection tsunami revolutionized the work of respiratory physiotherapists: an experience from Northern Italy. *Monaldi Archives for Chest Disease*, Pavia, v. 90, n. 2, May 2020.

SIRE, A. *et al*. Systematic rapid living review on rehabilitation needs due to COVID-19: update as of April 30th, 2020. *European Journal of Physical and Rehabilitation Medicine*, Torino, v. 56, n. 3, p. 354-360, 2020. DOI: 10.23736/S1973-9087.20.06378-9. Disponível em: https://www.minervamedica.it/en/getfreepdf/Nkw1VVkxWlBGcHQ1NjZuWjJWTG5OSUZyTkgxRzlycFZWT21VM3VMaVJ5dGJSajBtZlJpYmlRNGVWdWVFaHlGaA%253D%253D/R33Y2020N03A0354.pdf Acesso em: 5 set. 2020.

SMITH, J. M. *et al*. Home and Community-Based Physical Therapist Management of Adults With Post-Intensive Care Syndrome. *Physical Therapy*, New York, v. 100, n. 7, p. 1062-1073, 2020.

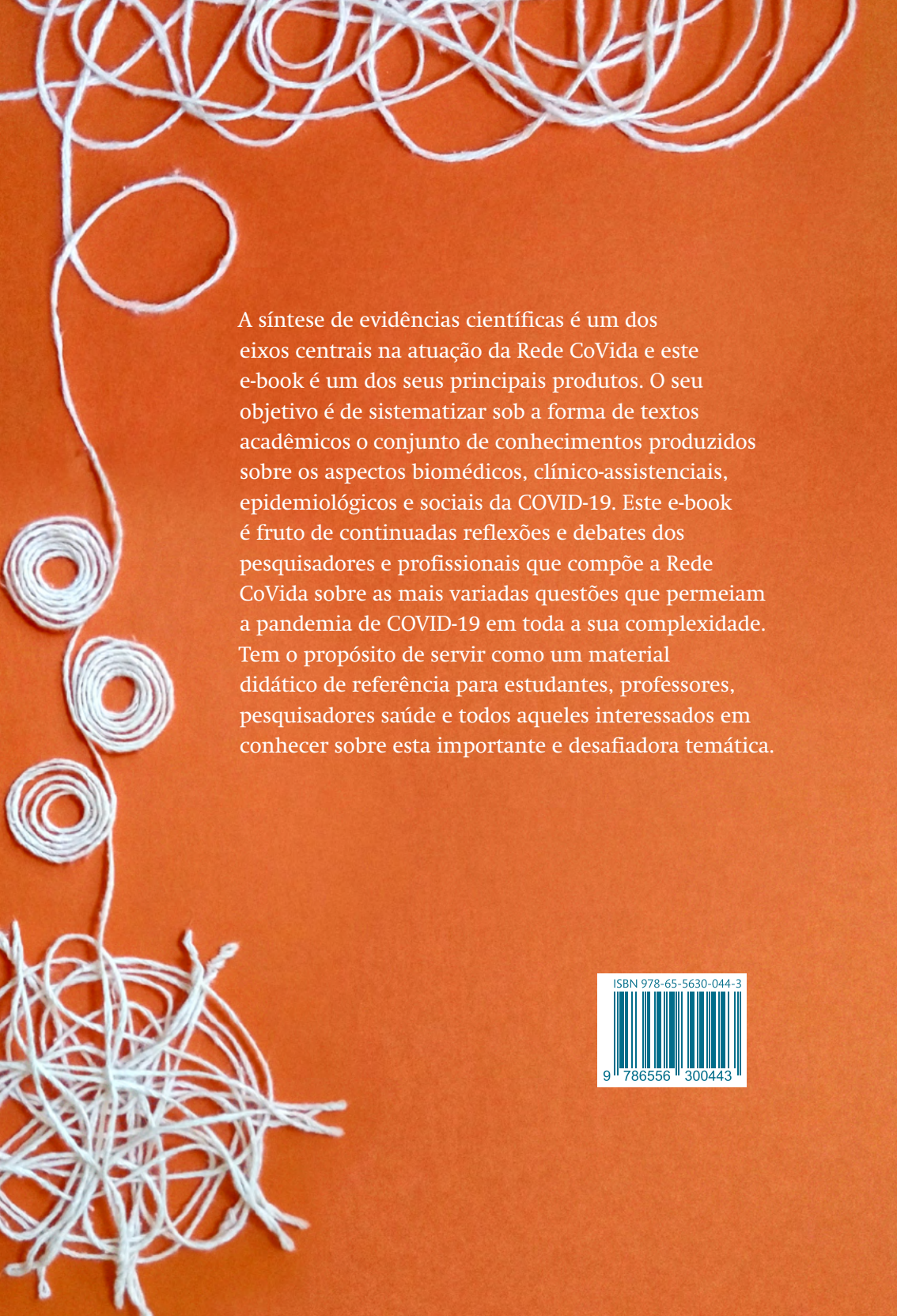
STAM, H. J.; STUCKI, G.; BICKENBACH, J. COVID-19 and Post Intensive Care Syndrome: A Call for Action. *Journal of Rehabilitation Medicine*, Stockholm, v. 52, n. 4, 2020.

STARFIELD, B. *Atenção primária*: equilíbrio entre necessidades de saúde, serviços e tecnologia. Brasília, DF: UNESCO: Ministério da Saúde, 2002.

STAWICKI, S. P. *et al*. The 2019-2020 Novel Coronavirus (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2) Pandemic: A Joint American College of Academic International Medicine-World Academic Council of Emergency Medicine Multidisciplinary COVID-19 Working Group Consensus Paper. *Journal of Global Infectious Disease*s, Mumbai, v. 12, n. 2, p. 47-93, 2020. DOI: 10.4103/jgid.jgid_86_20. PMID: 32773996. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7384689/. Acesso em: 15 set. 2020.

TANSEY, C. M. *et al*. One-Year Outcomes and Health Care Utilization in Survivors of Severe Acute Respiratory Syndrome. *Archives of Internal Medicine*, Chicago, v. 167, n. 12, p. 1312-1320, 2007. DOI: 10.1001/archinte.167.12.1312. Disponível em: https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/10.1001/archinte.167.12.1312. Acesso em: 7 set. 2020.

TURCOTTE, J. J. *et al*. Risk factors for severe illness in hospitalized Covid-19 patients at a regional hospital. *PLoS One*, California, v. 15, n. 8, p. e0237558, 2020. DOI: 10.1371/journal.pone.0237558. Disponível em: https://journals.plos.org/plosone/article/file?id=10.1371/journal.pone.0237558&type=printable. Acesso em: 20 ago. 2020.

WANG, L. *et al*. Clinical manifestations and evidence of neurological involvement in 2019 novel coronavirus SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Neurology*, New York, v. 267, n. 10, p. 2777-2789, 2020. DOI: https://doi.org/10.1007/s00415-020-09974-2. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7288253/pdf/415_2020_Article_9974.pdf. Acesso em: 2 set. 2020.

WHITTAKER. A.; ANSON, M.; HARKY, A. Neurological Manifestations of COVID-19: A systematic review and current update. *Acta Neurologica Scandinavica*, Copenhagen, v. 142, n. 1, p. 14-22, 2020. DOI: 10.1111/ane.13266. Disponível em: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/ane.13266. Acesso em: 19 ago. 2020.

WU, Z.; MCGOOGAN, J. M. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*, Chicago, v. 323, n. 13, p. 1239-1242, 2020. DOI:10.1001/jama.2020.2648. Disponível em: https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/10.1001/jama.2020.2648?alert=article#. Acesso em: 6 set. 2020.

A síntese de evidências científicas é um dos eixos centrais na atuação da Rede CoVida e este e-book é um dos seus principais produtos. O seu objetivo é de sistematizar sob a forma de textos acadêmicos o conjunto de conhecimentos produzidos sobre os aspectos biomédicos, clínico-assistenciais, epidemiológicos e sociais da COVID-19. Este e-book é fruto de continuadas reflexões e debates dos pesquisadores e profissionais que compõe a Rede CoVida sobre as mais variadas questões que permeiam a pandemia de COVID-19 em toda a sua complexidade. Tem o propósito de servir como um material didático de referência para estudantes, professores, pesquisadores saúde e todos aqueles interessados em conhecer sobre esta importante e desafiadora temática.

ISBN 978-65-5630-044-3
9 786556 300443